

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei
Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit
mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche
Sauerstoffzufuhr benötigen und
bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren
Verlauf von COVID-19 besteht*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	454
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	464
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	464
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	466
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	480
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	481
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	481
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	481
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	481
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	481
4.6 Referenzliste.....	483
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	487
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	490
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	492
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	493
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	505
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	527
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	554

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.....	17
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	30
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC.....	42
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 in den Studien TACKLE und ACTIV-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie TACKLE (mFAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation in der Studie ACTIV-2 (Hochrisiko-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität in den Studien TACKLE und ACTIV-2 ...	85
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2.....	85
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE.....	86
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod jeglicher Art aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2.....	87
Tabelle 4-20: Operationalisierung von schwerer klinischer Krankheitsverlauf in den Studien TACKLE und ACTIV-2	90

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerer klinischer Krankheitsverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2	92
Tabelle 4-22: Ergebnisse für schwere COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	93
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zur schweren COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	94
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE.....	96
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Schwere der berichteten COVID-19-Symptome über 28 Tage aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2	120
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2.....	120
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	121
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Dauer des Fiebers aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	122
Tabelle 4-29: Operationalisierung von vollständige Genesung in den Studien TACKLE und ACTIV-2	123
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Genesung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2.....	123
Tabelle 4-31: Ergebnisse für vollständige Genesung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2	124
Tabelle 4-32: Operationalisierung von neue häusliche Infektionen in den Studien TACKLE und ACTIV-2.....	127
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für neue häusliche Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	127
Tabelle 4-34: Ergebnisse für neue häusliche Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	128
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Hospitalisierung in den Studien TACKLE und ACTIV-2	129
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2	130
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Hospitalisierung aufgrund COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	131
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2	132
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	134

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	135
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2	136
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Intensivstation-Aufnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	138
Tabelle 4-43: Ergebnisse für schlechtesten klinischen Zustand bei hospitalisierten Patient:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE.....	138
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Dauer der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	139
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Sicherheit in den Studien TACKLE und ACTIV-2.	140
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2.....	142
Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2	143
Tabelle 4-48: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2.....	146
Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	147
Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2.....	148
Tabelle 4-51: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	150
Tabelle 4-52: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2	150
Tabelle 4-53: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	151
Tabelle 4-54: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2	151
Tabelle 4-55: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie TACKLE.....	154
Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie ACTIV-2.....	164
Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	167
Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität der Studie TACKLE.....	170
Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität der Studie ACTIV-2	171
Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf der Studie TACKLE	172
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für schwere COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	176

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Veränderung der Schwere der berichteten COVID 19-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	177
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE.....	424
Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf der Studie ACTIV-2	425
Tabelle 4-65: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der vollständigen Genesung der Studie TACKLE.....	426
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	427
Tabelle 4-67: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der vollständigen Genesung der Studie ACTIV-2	428
Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der neuen häuslichen Infektionen der Studie TACKLE	429
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE.....	430
Tabelle 4-70: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Hospitalisierungen der Studie TACKLE	431
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Hospitalisierung aufgrund COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	433
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	435
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Intensivstation-Aufnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	436
Tabelle 4-74: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Hospitalisierungen der Studie ACTIV-2	438
Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie TACKLE.....	439
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	442
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE.....	445
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	446
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	447
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE	449

Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie ACTIV-2	451
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2	453
Tabelle 4-83: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	454
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	455
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	456
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	456
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	457
Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	457
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	459
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	460
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	460
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	461
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	463
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	463
Tabelle 4-95: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	469
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	480
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TACKLE	506
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACTIV-2.....	518
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien TACKLE und ACTIV-2	528

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 28 Tage in der Studie TACKLE	88
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 28 Tage in der Studie ACTIV-2	88
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 168 Tage in der Studie TACKLE	89
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 168 Tage in der Studie ACTIV-2	89
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer schweren COVID-19 über 28 Tage in der Studie TACKLE	95
Abbildung 4-7: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Kurzatmigkeit	109
Abbildung 4-8: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Schwierigkeiten beim Atmen	110
Abbildung 4-9: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Schüttelfrost	110
Abbildung 4-10: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Husten	111
Abbildung 4-11: Tornado-Plot für das COVID-19-Symptom Husten in der Studie TACKLE	112
Abbildung 4-12: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Müdigkeit	113
Abbildung 4-13: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Muskelschmerzen	113
Abbildung 4-14: Tornado-Plot für das COVID-19-Symptom Muskelschmerzen in der Studie TACKLE	114
Abbildung 4-15: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Körperliche Schmerzen	115
Abbildung 4-16: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Kopfschmerzen	115
Abbildung 4-17: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Verlust des Geschmackssinns	116
Abbildung 4-18: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Verlust des Geruchssinns	116
Abbildung 4-19: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Halsschmerzen	117

Abbildung 4-20: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Verstopfte Nase	117
Abbildung 4-21: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Laufende Nase	118
Abbildung 4-22: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Übelkeit	118
Abbildung 4-23: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Erbrechen.....	119
Abbildung 4-24: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Diarrhoe.....	119
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand über 28 Tage in der Studie TACKLE.....	125
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand über 28 Tage in der Studie ACTIV-2.....	126
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 28 Tage in der Studie ACTIV-2	133
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 168 Tage in der Studie ACTIV-2	133
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage in der Studie TACKLE.....	135
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage in der Studie ACTIV-2.....	137
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage in der Studie ACTIV-2.....	137
Abbildung 4-32: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TACKLE	517
Abbildung 4-33: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie ACTIV-2	526

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antibody
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
Cilga	Cilgavimab
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trials Register
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMFR	Geometric Mean Fold Rises
GMT	Geometric Mean Titers
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i. m.	Intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention To Treat
i. v.	Intravenös
KI/CI	Konfidenzintervall/Confidence interval
LLoQ	Lower Limit of Quantification
LS	Least Square
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mFAS	Modifiziertes Full Analysis Set
MMRM	<i>Repeated-Measurements-Modell (Mixed effect Model Repeat Measurement)</i>
mSAS	Modifiziertes Safety Analysis Set
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
nAB	Neutralizing Antibodies
NB	Nicht berechenbar
NCT	U.S. National Clinical Trial Number
n.d.	Nicht durchgeführt
NP	Nasopharyngeal
OR	Odds Ratio
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)

Abkürzung	Bedeutung
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus Type 2
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SpO ₂	Sauerstoffsättigung des Blutes
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
Tixa	Tixagevimab
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD[®], Entwicklungsname AZD7442) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Gemäß Zulassung wird Tixagevimab/Cilgavimab angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. EVUSHELD[®] besteht aus den beiden *Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus Type 2* (SARS-CoV-2)-spezifischen monoklonalen Antikörpern Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061), welche sich durch eine besonders lange Wirkdauer auszeichnen.

Es handelt sich vorliegend um ein neues Anwendungsgebiet. Für die Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht wurde Tixagevimab/Cilgavimab bereits am 25.03.2022 zugelassen.

Gemäß Zulassungserweiterung umfasst die im vorliegenden Dossier relevante **Patientenpopulation** somit Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab erfolgt im Vergleich zur vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ausgewiesenen zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ 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.

Die zu bewertende **Intervention** ist Tixagevimab/Cilgavimab+*Standard of Care* (SoC) in der zugelassenen Wirkstärke (einmalig 600 mg [je 300 mg der monoklonalen Antikörper Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061)] an Tag 1). Tixagevimab und Cilgavimab werden als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre (i. m.) Injektionen an verschiedenen Injektionsstellen angewendet, vorzugsweise je eine Injektion in jeden Gesäßmuskel.

Datenquellen

Zur Identifizierung der für die Nutzenbewertung geeigneten Studien 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 Central Register of Controlled Trials* (Cochrane). Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und im *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht.

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 werden, sind Publikationen und Registerinträge. Für schon identifizierte Studien werden außerdem Datenquellen auf den Internetseiten des G-BA, der EMA und des AMIce gesucht.

Mittels der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnten die Studien **TACKLE** und **ACTIV-2** identifiziert werden. Diese dienen als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in dem vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC 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	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	Patienten mit anderen Indikationen; Kinder <12 Jahre; Körpergewicht <40 kg	A1: andere Population

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Intervention	Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab+ SoC gemäß Fachinformation ^a : Einmalig 600 mg an Tag 1 (angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab)	Andere Kombinations- oder Monotherapien	A2: andere Intervention
Vergleichs- therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	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)	A5: anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	A6: andere Studiendauer
Publikations- typ	Vollpublikation oder Bericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts) Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^b	A7: anderer Publikationstyp
<p>a: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte, Studienprotokolle und/oder publizierte Berichte.

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung wurden die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie TACKLE und die randomisierte adaptive Phase 2/3-Plattformstudie ACTIV-2 identifiziert. In die Studien wurden Patient:innen mit symptomatischer SARS-CoV-2 Infektion eingeschlossen. Die Behandlung erfolgte mit 600 mg Tixagevimab/Cilgavimab+SoC oder Placebo+SoC. Die Patient:innen sollten dabei spätestens sieben Tage nach Auftreten der ersten COVID-19-bezogenen Symptome die Studienmedikation erhalten. Die Populationen der Studien TACKLE und ACTIV-2 entsprechen in ihren demografischen Baseline-Charakteristika der Zielpopulation der Patient:innen mit COVID-19 in Deutschland, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen. Die Patient:innen wurden zulassungskonform behandelt, und die Studien ermöglichen einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT.

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, kann aufgrund der hohen Qualität der Studie, die der Evidenzstufe 1b entspricht, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie der validen Endpunkte auf Basis der Studie TACKLE ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Studie ACTIV-2 wird, aufgrund der geringen Patientenzahlen und der wenigen Ereignisse bei den betrachteten Endpunkten, ergänzend dargestellt. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien TACKLE und ACTIV-2 war aufgrund der teils populationsbedingten teils statistischen Heterogenität zwischen den Studien nicht sinnvoll möglich (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die vorgelegten Analysen für die Studie TACKLE berichten die Ergebnisse zu Tag 29 und zu Tag 169. Der jüngste Datenschnitt erfolgte am 14.01.2022, der finale Datenschnitt steht noch aus (der finale Datenschnitt wird keine zusätzliche Information zur Wirksamkeit, sondern nur für die Sicherheit enthalten). Die vorgelegten Analysen für die Studie ACTIV-2 berichten die Ergebnisse zu Tag 29 und zu Tag 169; der jüngste Datenschnitt erfolgte am 07.07.2022 (der finale Datenschnitt steht noch aus). Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens

werden für jeden Endpunkt mit relevantem Ergebnis basierend auf der randomisierten, verblindeten Studie TACKLE in Tabelle 4-2 zusammengefasst. Sofern ein Endpunkt in der Studie ACTIV-2 erhoben wurde, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamt mortalität	<p><u>TACKLE:</u> <u>Tag 29</u> 3/410 (0,7) vs. 4/419 (1,0) RR: 0,77 [0,17; 3,38]; 0,728</p> <p><u>Tag 169:</u> 4/399 (1,0) vs. 6/407 (1,5) RR: 0,68 [0,19; 2,39]; 0,547</p> <p><u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 0/33 (0,0) vs. 0/33 (0,0) NB</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
<i>Schwerer klinischer Krankheitsverlauf</i>		
Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage ^a	<p><u>TACKLE:</u> 18/410 (4,4) vs. 37/419 (8,8) RR: 0,50 [0,29; 0,86]; 0,012</p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 über 28 Tage ^a	<p><u>TACKLE:</u> 16/410 (3,9) vs. 37/419 (8,8) RR: 0,44 [0,25; 0,78]; 0,005</p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz über 28 Tage	<p><u>TACKLE:</u> 3/413 (0,7) vs. 11/421 (2,6) RR: 0,28 [0,08; 0,9956]; 0,0498</p>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Symptoms Husten	<p><u>TACKLE:</u> Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29: -0,05 [-0,10, -0,01]; 0,024 SMD [95%-KI]: -0,07 [-0,12; -0,01]</p>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Symptoms Muskelschmerzen	<p><u>TACKLE:</u> Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29: -0,05 [-0,09, -0,01]; 0,018 SMD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; -0,01]</p>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Hospitalisierung		
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage	TACKLE: 20/399 (5,0) vs. 40/407 (9,8) RR: 0,51 [0,30; 0,86]; 0,011	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage	TACKLE: 17/413 (4,1) vs. 40/421 (9,5) RR: 0,43 [0,25; 0,75]; 0,003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache	TACKLE: <u>Tag 29</u> 22/413 (5,3) vs. 44/421 (10,5) RR: 0,51 [0,31; 0,84]; 0,008 <u>Tag 169:</u> 28/413 (6,8) vs. 48/421 (11,4) RR: 0,59 [0,38; 0,93]; 0,022 ACTIV-2 (ergänzend): 2/33 (6,1) vs. 2/33 (6,1) HR: 0,97 [0,14; 6,88]; 0,975	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit		
Gesamtrate UE	TACKLE: 153/413 (37,0) vs. 178/421 (42,3) RR: 0,88 [0,74; 1,04]; 0,122 ACTIV-2 (ergänzend): 18/33 (54,5) vs. 17/33 (51,5) RR: 1,06 [0,67; 1,67]; 0,805	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE	TACKLE: 29/413 (7,0) vs. 51/421 (12,1) RR: 0,58 [0,38; 0,90]; 0,014 ACTIV-2 (ergänzend): 2/33 (6,1) vs. 3/33 (9,1) RR: 0,67 [0,12; 3,73]; 0,645	Kein Zusatznutzen belegt ^b
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	TACKLE: 13/413 (3,1) vs. 13/421 (3,1) RR: 1,03 [0,48; 2,19]; 0,947 ACTIV-2 (ergänzend): 0/33 (0,0) vs. 2/33 (6,1) RR: 0,20 [0,01; 4,01]; 0,293	

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerer UE	<u>TACKLE:</u> 26/413 (6,3) vs. 46/421 (10,9) RR: 0,58 [0,36; 0,91]; 0,019 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 8/33 (24,2) vs. 6/33 (18,2) RR: 1,33 [0,52; 3,42]; 0,550	Kein Zusatznutzen belegt ^b
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	<u>TACKLE:</u> 12/413 (2,9) vs. 12/421 (2,9) RR: 1,02 [0,46; 2,24]; 0,961 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 8/33 (24,2) vs. 5/33 (15,2) RR: 1,60 [0,58; 4,38]; 0,361	
<i>UE nach SOC und PT</i>		
PT: COVID-19- Lungenentzündung	<u>TACKLE:</u> 20/413 (4,8) vs. 47/421 (11,2) RR: 0,43 [0,26; 0,72]; 0,001	Kein Zusatznutzen belegt ^b
<i>SUE nach SOC und PT</i>		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>TACKLE:</u> 19/413 (4,6) vs. 41/421 (9,7) RR: 0,47 [0,28; 0,80]; 0,005 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 2/33 (6,1) vs. 1/33 (3,0) RR: 1,67 [0,23; 11,92]; 0,611	Kein Zusatznutzen belegt ^b
PT: COVID-19- Lungenentzündung	<u>TACKLE:</u> 17/413 (4,1) vs. 35/421 (8,3) RR: 0,49 [0,28; 0,87]; 0,014 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 2/33 (6,1) vs. 1/33 (3,0) RR: 1,67 [0,23; 11,92]; 0,611	
<i>Schwere UE nach SOC und PT</i>		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>TACKLE:</u> 17/413 (4,1) vs. 37/421 (8,8) RR: 0,47 [0,27; 0,82]; 0,008	Kein Zusatznutzen belegt ^b

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT: COVID-19- Lungenentzündung	TACKLE: 15/413 (3,6) vs. 31/421 (7,4) RR: 0,49 [0,27; 0,90]; 0,021	
<p>a: Ein schwerer COVID-19-Verlauf war dabei definiert als Vorliegen mindestens einer der folgenden Ereignisse: Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe+Lungeninfiltrate), Hypoxämie (SpO₂ <90% in Raumluft und/oder schwere Atemnot) und WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher.</p> <p>b: Im Rahmen der UE zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Die beobachteten Unterschiede beruhen dabei jedoch zu einem erheblichen Teil auf krankheitsbezogenen Unerwünschten Ereignissen, sodass diese Unterschiede eher die bessere Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC als dessen Nebenwirkungsprofil abbilden. Diese Behandlungsunterschiede werden daher im Rahmen der UE nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

In der Studie ACTIV-2 ergeben sich aufgrund der geringen Patientenzahlen und der wenigen Ereignisse bei den betrachteten Endpunkten numerische aber nicht statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In die gemäß dem Anwendungsgebiet von Tixagevimab/Cilgavimab relevante Teilpopulation der Studie ACTIV-2, welche Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf umfasst, wurden nur je 33 Patient:innen in den Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsarm (i. m.), bzw. Placebo+SoC-Behandlungsarm randomisiert.

Die Studie ACTIV-2 wird deshalb nur ergänzend dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Studie TACKLE.

Mortalität

In der Studie TACKLE verstarben über 28 Tage drei Patient:innen in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und vier Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe, es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

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

Morbidität

Schwerer klinischer Krankheitsverlauf

Die Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf werden durch die Schwere der COVID-19 sowie die Veränderung der Schwere der COVID-19-Symptome charakterisiert.

Eines der wichtigsten Therapieziele in der ambulanten Therapie stellt die frühzeitige Krankheitskontrolle dar – hier: im Sinne einer Eindämmung der Vermehrung und Ausbreitung

des Virus –, die dem Fortschreiten der Erkrankung, einem schweren Verlauf, einer möglichen Hospitalisierung und invasiver Beatmung sowie möglichen Langzeitfolgen entgegenwirkt.

Bei mangelnder Krankheitskontrolle in der frühen Phase der Erkrankung und Entwicklung eines schweren Verlaufs kann dies in der Folge zu schwerwiegender Symptomatik und einem hohen Risiko für Komplikationen führen. Die Patient:innen erleiden dabei häufig eine ausgeprägte Lungenentzündung mit unzureichender Sauerstoffversorgung des Körpers und schwerer Atemnot. Im Zuge kritischer Verläufe kann es zu einem akuten Lungenversagen, Lungenembolien, einer Sepsis oder einem Multiorganversagen kommen. Eine erfolgreiche Krankheitskontrolle in der frühen Erkrankungsphase reduziert daher nicht nur das Risiko zu versterben, sondern geht auch mit einer dramatisch geringeren Belastung der Patient:innen einher.

Die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts aus schwerer COVID-19 oder Tod in der Studie TACKLE spiegelt die Parameter zur Bewertung eines schweren COVID-19-Verlaufs adäquat wider. Diese umfassen das Vorliegen einer Pneumonie (definiert als Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe in Verbindung mit Lungeninfiltraten), einer unzureichenden Sauerstoffversorgung (definiert als Sauerstoffsättigung unter 90% und/oder schwere Atemnot) und/oder einer Hospitalisierung mit der Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr.

Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art sowie Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 und Zeit bis zur schweren COVID-19

Für den **kombinierten Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art** über 28 Tage (primärer Endpunkt der Studie TACKLE, RR [95%-KI]: 0,50 [0,29; 0,86]; p=0,012) sowie der Einzelkomponente **Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19** über 28 Tage (RR [95%-KI]: 0,44 [0,25; 0,78]; p=0,005) zeigt sich in der Studie TACKLE jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Auch die Ereigniszeitanalyse zeigt einen klaren Vorteil der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber der zVT auf. So ergab sich in der Studie TACKLE für den Endpunkt **Zeit bis zu einer schweren COVID-19** über 28 Tage ein statistisch signifikanter Vorteil von HR [95%-KI]: 0,43 [0,24; 0,78]; p=0,005. Tixagevimab/Cilgavimab+SoC kann demnach bei vielen Patient:innen einen schweren Verlauf der COVID-19 verhindern. Das zeigt sich in der Studie TACKLE auch im **PT COVID-19-Lungenentzündungen**, die im Rahmen der Sicherheitsdaten erhoben wurde (als SUE [95%-KI]: RR: 0,49 [0,28; 0,87]; p=0,014, als schweres UE: RR [95%-KI]: 0,49 [0,27; 0,90]; p=0,021) sowie in den SUE (RR [95%-KI]: 0,58 [0,38; 0,90]; p=0,014) und schweren UE (RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,91]; p=0,019) vor Bereinigung um COVID-19-spezifische Symptome.

Die Risikoreduktionen für den **kombinierten Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art** und für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19** durch Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber der zVT stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Auf Basis der Endpunkte ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz

Das Vorhandensein einer Ateminsuffizienz stellt ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Krankheitsschwere dar. Der **Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz** über 28 Tage war in der Studie TACKLE definiert als Bedarf an mechanischer Beatmung, extrakorporaler Membranoxygenierung (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO), nicht-invasiver Beatmung oder Sauerstoffzufuhr über eine *High-Flow*-Nasenkanüle. Für diesen Endpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,28 [0,08; 0,9956]; p-Wert: 0,0498). Dieser Unterschied basiert dabei auf drei Patient:innen (0,7%) mit Ateminsuffizienz über 28 Tage unter Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC sowie elf (2,6%) Patient:innen mit einem entsprechendem Ereignis im Vergleichsarm.

Der Vorteil einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC bezüglich des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz** stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für den Endpunkt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome

Während der ersten 28 Tage der Studie TACKLE wurden die Patient:innen gebeten, ihre COVID-19-Symptome und ihre Körpertemperatur in einem Symptomtagebuch zu melden, um alle 24 Stunden eine Selbsteinschätzung zu gewährleisten. Jedes Symptom wurde auf einer Skala von 0 bis 4 in der Studie TACKLE bewertet.

Für das Symptom Husten zeigt sich für die Studie TACKLE hinsichtlich der mittleren Differenz der *Least Square* (LS) Mean von Tag 1 bis Tag 29 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,10; -0,01]; p-Wert: 0,024). In der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe wiesen ab Tag 8 über 50% der Patient:innen keine Symptome eines Hustens auf, in der Placebo+SoC-Gruppe traf dies erst ab Tag 11 zu. Für das Symptom Muskelschmerzen zeigt sich hinsichtlich der mittleren Differenz der LS Mean von Tag 1 bis Tag 29 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; -0,01]; p-Wert: 0,018). Für die weiteren Symptome zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der mittleren Differenz der LS Mean bis Tag 29.

Die Vorteile einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC bezüglich des **Endpunkts Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome** stellen eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Im Rahmen der Endpunkte **Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome** über 28 Tage und **Dauer des Fiebers ab dem Datum des Fieberbeginns** über 28 Tage zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Für diese Endpunkte wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Insgesamt stellen die statistisch signifikanten Unterschiede zum Endpunkt **schwerer klinischer Krankheitsverlauf** zugunsten der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC einen bedeutsamen Vorteil für die Patient:innen dar. Für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen, liegt somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt **schwerer klinischer Krankheitsverlauf** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Hospitalisierung

Müssen Patient:innen im Rahmen einer COVID-19 hospitalisiert werden, geschieht dies in der Regel infolge einer deutlichen Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik. Diese kann dabei ein so problematisches Ausmaß annehmen, dass eine adäquate Therapie im ambulanten Setting nicht mehr gewährleistet werden kann. Neben der schwerwiegenden Symptomatik sind Hospitalisierungen im Rahmen einer COVID-19 zudem mit einer schlechteren Prognose sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden.

Ungeachtet der ursächlichen Symptomatik stellen Hospitalisierungsereignisse auch selbst eine äußerst belastende Situation und deutliche Einschränkung für die Patient:innen dar. Dies ist umso mehr für solche Patient:innen anzunehmen, deren COVID-19 einer intensivmedizinischen Behandlung bedarf.

Im Rahmen der Studie TACKLE wurden zur Erhebung der Endpunkte zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 nur solche Hospitalisierungsereignisse berücksichtigt, die mit einer mindestens 24-stündigen Akutversorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akutversorgungseinrichtung einhergegangen waren. Dies gewährleistet, dass nur Hospitalisierungsereignisse berücksichtigt werden, die mit einer entsprechenden Schwere der Symptomatik einhergehen und nicht beispielsweise im Rahmen primär diagnostischer Zwecke erfolgt sind. Gleichzeitig stellt diese Operationalisierung vor dem Hintergrund der international durchgeführten Studie TACKLE, bei der auch zehn deutsche Zentren involviert waren, eine adäquate endpunktspezifische Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sicher.

Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art sowie Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19

Für den **kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art** über 168 Tage zeigt sich in der Studie TACKLE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,86]; p-Wert: 0,011).

Auch für die Einzelkomponente **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19** über 168 Tage zeigt sich in der Studie TACKLE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,43 [0,25; 0,75]; p-Wert: 0,003). Statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC zeigen sich in der Studie TACKLE auch für die Ereigniszeitanalyse **Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19** (HR [95%-KI]: 0,42 [0,24; 0,75]; p-Wert: 0,003) und stützen so die Ergebnisse der Responderanalysen. Die

Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC verhindert somit für viele Patient:innen im Anwendungsgebiet ein Fortschreiten der COVID-19 und die damit einhergehende Hospitalisierung.

Der Vorteil einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC bezüglich des Endpunkts **kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art** stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für den Endpunkt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bezüglich des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19** stellt der Vorteil einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für den Endpunkt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache

In Einklang mit den Ergebnissen zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ergab sich in der Studie TACKLE auch für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache** über 28 Tage bzw. über 168 Tage statistisch signifikante Effekte zugunsten von einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,31; 0,84]; p-Wert: 0,008 bzw. RR [95%-KI]: 0,59 [0,38; 0,93]; p-Wert: 0,022).

Der Vorteil einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC bezüglich des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache** stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für den Endpunkt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Insgesamt stellen die statistisch signifikanten Unterschiede in der Studie TACKLE in den Endpunkten zur **Hospitalisierung** zugunsten der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC einen bedeutsamen Vorteil für die Patient:innen dar. Für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegt somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau für den Endpunkt **Hospitalisierung** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Neben der Wirksamkeit stellt die Sicherheit der Anwendung eines Arzneimittels einen elementaren Bestandteil des patientenrelevanten Nutzens eines Arzneimittels dar. Dabei muss berücksichtigt werden, dass das vorliegende Anwendungsgebiet auch Patient:innen umfasst, die teilweise schwere Vorerkrankungen haben.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)

Bei Betrachtung der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) zeigen sich in der Studie TACKLE sowohl für die **Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** sowie für die **Gesamtrate schwerer UE** statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,58 [0,38; 0,90]; p-Wert: 0,014 bzw. RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,91]; p-Wert: 0,019). Die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC führt demnach zu einer deutlichen Reduktion schwerwiegender und schwerer Komplikationen im Vergleich zur zVT.

Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)

Unter den UE nach SOC und PT ergab sich in der Studie TACKLE für das **PT COVID-19-Lungenentzündung** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,43 [0,26; 0,72]; p-Wert: 0,001).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unter den SUE nach SOC und PT ergab sich in der Studie TACKLE für die **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; p-Wert: 0,005). Innerhalb dieser SOC zeigte sich zudem ein entsprechender Vorteil für das **PT COVID-19-Lungenentzündung** (RR [95%-KI]: 0,49 [0,28; 0,87]; p-Wert: 0,014).

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unter den schweren UE nach SOC und PT ergab sich in der Studie TACKLE für die **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,47 [0,27; 0,82]; p-Wert: 0,008). Innerhalb dieser SOC zeigte sich zudem ein entsprechender Vorteil für das **PT COVID-19-Lungenentzündung** (RR [95%-KI]: 0,49 [0,27; 0,90]; p-Wert: 0,021).

In der Gesamtschau zeigen sich in der Studie TACKLE für die Nutzendimension **Sicherheit statistisch signifikante Effekte ausschließlich zum Vorteil** einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC.

Die im Rahmen der UE gezeigten Vorteile einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC ergeben sich dabei in der Vermeidung von SUE und schweren UE sowie dem Auftreten von Pneumonien als Folge einer SARS-CoV-2 Infektion. Diese Behandlungsunterschiede beruhen damit zu einem erheblichen Teil auf Ereignissen, die nicht primär das Nebenwirkungsprofil der Studienmedikation abbilden, sondern eher dem Krankheitsfortschritt zugeschrieben werden können und somit eher einen Wirksamkeitsunterschied widerspiegeln. Diese Behandlungsunterschiede werden daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens in der UE-Endpunktkategorie herangezogen, unterstützen aber auf der anderen Seite die signifikanten und relevanten Vorteile in der Wirksamkeit. Zusatzanalysen unter Herausrechnung krankheitsbezogener Ereignisse ergaben im Vergleich zu Placebo+SoC weder Vor- noch Nachteile im Nebenwirkungsprofil. Dennoch unterstützen

die gezeigten Vorteile in der UE-Endpunktkategorie den bedeutenden Nutzen zur Verringerung der Krankheitslast durch eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit der Zulassung von Tixagevimab/Cilgavimab wird das Spektrum verfügbarer Therapien im Anwendungsgebiet um eine wirksame Therapieoption auf Basis SARS-CoV-2 spezifischer rekombinanter monoklonaler Antikörper ergänzt.

Vor dem Hintergrund des aktuellen SARS-CoV-2 Infektionsgeschehens in Deutschland ist eine wichtige Eigenschaft der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab, dass die Wirkstoffkombination auch gegen die aktuell vorherrschenden Omikron-Sublinien inklusive BA.5 und BA.4 *in vitro* wirksam ist. In einer Reihe von Studien zur neutralisierenden Wirkung gegenüber der Sublinien BA.5 und BA.4 konnte mit Ausnahme von Tixagevimab/Cilgavimab für keine der derzeit zugelassenen Antikörpertherapien eine zufriedenstellende Wirkung aufgezeigt werden.

Die Ergebnisse der Studie TACKLE sind vor allem auch deshalb von besonderer Versorgungsrelevanz, weil der weitaus überwiegende Anteil der Studienpatient:innen ein von vornherein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufgrund von diesbezüglich bekannten Risikofaktoren und Begleiterkrankungen hatte. Somit erlauben die Ergebnisse der Studie TACKLE insbesondere Aussagen für den Kreis der "vulnerablen" Patient:innen, die potenziell keinen eigenen Immunschutz oder keinen ausreichenden Immunschutz aufbauen können und/oder ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen.

Im Rahmen der Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf der Studie TACKLE zeigen sich patientenrelevante Vorteile einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC insbesondere in Form der Vermeidung eines schweren COVID-19-Krankheitsverlaufs. Dies stellt eines der wichtigsten Therapieziele im Anwendungsgebiet dar und ist vor dem Hintergrund der Operationalisierung in der Studie TACKLE gleichbedeutend mit der Vermeidung von entweder dem Auftreten einer Pneumonie (umfassend Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe mit Lungeninfiltraten), einer Hypoxämie (Sauerstoffsättigung geringer als 90% und/oder schwere Atemnot) oder dem klinischen Progress der Erkrankung auf einen Score von mindestens fünf der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*, WHO)-Progressionskala für COVID-19 (siehe Modul 3A). Die Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC in der frühen Phase der Erkrankung erhöht demnach deutlich die Wahrscheinlichkeit, die im Rahmen eines schweren Krankheitsverlaufs äußerst belastende Symptomatik vermeiden zu können. Dies zeigt sich auch in statistisch signifikanten Effekten bei der Reduktion des Anteils der Patient:innen mit Ateminsuffizienz sowie durch eine statistisch signifikante Reduktion krankheitsbezogener UE, insbesondere des Auftretens von COVID-19-Lungenentzündungen.

Entsprechend den Vorteilen in der Vermeidung eines schweren COVID-19-Krankheitsverlaufs, führt die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Anteils an Patient:innen, die aufgrund von COVID-19 hospitalisiert werden müssen. Patient:innen, die wegen COVID-19 hospitalisiert werden müssen, haben wegen ihrer Krankheitsschwere nicht nur eine schlechtere Prognose, sondern auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Zudem sind Hospitalisierungen selbst ein äußerst belastendes Ereignis für Patient:innen.

Zusätzlich zu den deutlichen Vorteilen bei der Wirksamkeit weist die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC eine ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit auf. In der Gesamtschau der UE zeigen sich statistisch signifikante Effekte ausschließlich zum Vorteil eines Einsatzes von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber der zVT. Zwar werden entsprechende Vorteile bereits überwiegend durch die Endpunkte zur Wirksamkeit abgebildet, dennoch unterstreichen die deutlichen Vorteile den bedeutenden Nutzen zur Verringerung der Krankheitslast durch eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Das Ausbleiben jedweder statistisch signifikanter UE zum Nachteil von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber Placebo+SoC spricht zudem für dessen gute Verträglichkeit und Sicherheit.

Insgesamt zeigt die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC eine in der vorliegenden Indikation bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT. Für die Behandlung von COVID-19 mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC ergibt sich daher 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

Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD[®], Entwicklungsname AZD7442), bestehend aus den beiden separat verabreichten monoklonalen Antikörpern Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061), ist zugelassen zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert),

gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden zwei RCT ohne Einschränkung der Studiendauer herangezogen. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

Population

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst die gemäß Fachinformation im Indikationsgebiet zugelassene Patientenpopulation, also Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gemäß Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 600 mg an Tag 1, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 300 mg Tixagevimab (AZD8895) und Cilgavimab (AZD1061) (1).

Vergleichstherapie

Als zVT wurde vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 11.08.2021, Vorgangsnummer 2021-B-176 (2)).

Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt.

Endpunkte

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

Studientypen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt anhand 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	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.	Patienten mit anderen Indikationen; Kinder <12 Jahre; Körpergewicht <40 kg	A1: andere Population
Intervention	Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab+ SoC gemäß Fachinformation (1) ^a : Einmalig 600 mg an Tag 1 (angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab)	Andere Kombinations- oder Monotherapien	A2: andere Intervention
Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	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)	A5: anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	A6: andere Studiendauer
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts) Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^b	A7: anderer Publikationstyp
<p>a: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 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 wurde nach RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-A1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab+SoC) mit der zVT („Therapie nach ärztlicher Maßgabe“) 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/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) sowie dem ICTRP Suchportal der WHO (apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Für die Suche nach RCT wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab+SoC) 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 [pU], 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 ICTRP Search Portal 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, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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 des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention To Treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Studien 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. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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 4.3.1.2.2 beschrieben. Die Beschreibung randomisierter kontrollierter Studien erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss 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.

Patientencharakteristika

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

- Alter
- Geschlecht

- Abstammung
- Ethnie
- Region
- *Body Mass Index* (BMI)
- Zeit seit Auftreten der Symptome
- Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf
- Raucherstatus
- COVID-19-Komorbiditäten (Hochrisiko-Komorbiditäten für das Fortschreiten zu schwerer COVID-19 oder Tod)
- Vitamin D
- Zink
- Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2
- WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19

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

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung (siehe Abschnitt 4.3.1.3) dargestellt und vergleichend beschrieben.

Die im vorliegenden Dossier verwendete statistische Methodik beruht auf den präspezifizierten Methoden aus den statistischen Analyseplänen der Studien TACKLE und ACTIV-2. Für dichotome Zielvariablen wird jeweils das Relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive Angabe des 95%-Konfidenzintervall (KI) berichtet. Für die Berechnung der Effekte wird die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode verwendet. In der Studie TACKLE erfolgt zudem eine Stratifizierung nach den beiden Stratifizierungsvariablen Zeit ab Symptombeginn (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (Niedrig vs. Hoch). Für die Beschreibung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens wird das RR herangezogen. Hierbei ist zu beachten, dass nur für das Relative Risiko der korrespondierende p-Wert berichtet wird, da dies das relevante Effektmaß darstellt.

Für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis werden beobachtete Häufigkeiten und Anteile sowie die mediane Überlebenszeit dargestellt. Als Effektschätzer wird für die Studien TACKLE und ACTIV-2 das *Hazard Ratio* (HR) aus Cox-Regressionen dargestellt. Für die

Studie TACKLE erfolgt zudem eine Stratifizierung nach Zeit ab Symptombeginn (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (Niedrig vs. Hoch). Für die HR werden die entsprechenden 95%-KI sowie die p-Werte dargestellt. Patient:innen, die die Studie abbrechen oder *Lost-to-follow-up* sind, werden zu dem letzten bekannten Zeitpunkt zensiert.

Für stetige Zielvariablen werden in der Studie TACKLE die in den Studienberichten und Zusatzauswertungen dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit Standardfehlern (*Standard Error*, SE) oder SD und die entsprechende Mittelwertdifferenz (MWD) mittels eines *Repeated-Measurements-Modell* (MMRM) berechnet. Das statistische Modell enthält hierbei die Faktoren, den Wert zu Studienbeginn, Behandlungsgruppe sowie die beiden Stratifizierungsvariablen. Im Falle eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wird dessen klinische Relevanz beurteilt. Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responder-Analysen vorlagen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen. Als Irrelevanzschwelle wird gemäß IQWiG-Methodik 0,2 verwendet. Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke in einem relevanten Bereich liegt (3).

Variablen, die die Dauer eines Ereignisses betrachten, werden anhand der mittleren sowie medianen Dauer des Ereignisses dargestellt. Als Effektschätzer wird, wie präspezifiziert, der Hodges-Lehmann-Schätzer inkl. Konfidenzintervall berichtet. Der dazugehörige p-Wert wird mittels Wilcoxon-Rangsummentest berechnet.

Für alle Wirksamkeitsanalysen wird jeweils das für die Wirksamkeitsanalysen präspezifizierte modifizierte *Full Analysis Set* (mFAS) herangezogen. In der Studie TACKLE werden in diesem Analyseset alle Patient:innen eingeschlossen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren. In der Studie ACTIV-2 werden in dem Analyseset alle Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine i. m. Dosis der Studienmedikation erhielten. Patient:innen sollten laut Einschlusskriterium spätestens sieben Tage nach Auftritt der ersten COVID-19-bezogenen Symptome die Studienmedikation erhalten sowie innerhalb der 24 Stunden vor Studienbeginn Symptome weiter vorweisen. Die Patient:innen wurden gemäß dem ITT-Prinzip entsprechend ihrer randomisierten Behandlung analysiert, unabhängig davon, ob sie die Studie vorzeitig abgebrochen hatten oder nicht. Patient:innen, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen haben, werden bis zum Datum ihres Studienabbruchs berücksichtigt.

Hinsichtlich der Sicherheit wird in der Studie TACKLE das modifizierte *Safety Analysis Set* (mSAS) herangezogen. Im mSAS werden alle randomisierten Patient:innen eingeschlossen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren. In der Studie ACTIV-2 wird das modifizierte *Safety Analysis Set* (mSAS) herangezogen. Im mSAS werden alle Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf

eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine i. m. Dosis der Studienmedikation erhielten. Patient:innen sollten laut Einschlusskriterium spätestens sieben Tage nach Auftritt der ersten COVID-19-bezogenen Symptome die Studienmedikation erhalten sowie innerhalb der 24 Stunden vor Studienbeginn Symptome weiter vorweisen. Die Patient:innen werden jeweils gemäß der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

In der Studie TACKLE wird das mFAS bzw. mSAS für die Berechnung aller Analysen herangezogen. Die relevante Teilpopulation der Studie ACTIV-2 umfasst alle Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Teilpopulation umfasst 66 der insgesamt 228 randomisierten Patient:innen der Studienarme Tixagevimab/Cilgavimab+SoC i. m. bzw. Placebo (28,9%).

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden in Tabelle 4-4 dargestellt.

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

Nutzendimensionen	Patientenrelevante Endpunkte der Studien TACKLE und ACTIV-2
Mortalität	Gesamtmortalität (TACKLE & ACTIV-2 ergänzend)
Morbidität	<p>Schwerer klinischer Krankheitsverlauf</p> <p>TACKLE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art • Zeit bis zu einer schweren COVID-19 • Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der COVID-19-Symptome ○ Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz ○ Dauer des Fiebers ab dem Datum des Fieberbeginns <p>ACTIV-2 (ergänzend)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome • Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome <p>Vollständige Genesung (TACKLE & ACTIV-2 ergänzend)</p>

Nutzendimensionen	Patientenrelevante Endpunkte der Studien TACKLE und ACTIV-2
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) <p>Neue häusliche Infektionen (TACKLE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten <p>Hospitalisierung <i>TACKLE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art • Schlechtester klinischer Zustand bei hospitalisierten Patient:innen während der Studie • Dauer der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 während der Studie • Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache • Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme • Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation während der Studie <p><i>ACTIV-2 (ergänzend)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art • Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Art
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben.
Sicherheit	<p>Übersicht Gesamtraten UE <i>TACKLE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) • Gesamtrate SUE • Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) • Gesamtrate schwerer UE • Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) • Gesamtrate nicht-schwerer UE • Abbrüche der Studie aufgrund UE • Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE • UE, die zum Tod führen <p><i>ACTIV-2 (ergänzend)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) • Gesamtrate SUE

Nutzendimensionen	Patientenrelevante Endpunkte der Studien TACKLE und ACTIV-2
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) • Gesamtrate schwerer UE • Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) • Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE • UE, die zum Tod führen <p>Im Studienprotokoll präspezifizierte UE von besonderem Interesse (UESI)</p> <p>TACKLE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxie und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Immunkomplexerkrankungen sowie Reaktionen an der Injektionsstelle <p>ACTIV-2 (ergänzend)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Reaktionen an der Injektionsstelle <p>Detalldarstellung der UE nach SOC und PT (TACKLE & ACTIV-2 ergänzend)</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • Schwere UE nach SOC und PT
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität wird in beiden Studien als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache und in der Studie TACKLE zusätzlich als Anteil verstorbener Patient:innen aus jeglicher Ursache operationalisiert. Im Dossier wird dies anhand Responder-Analyse bzw. Ereigniszeitanalysen ausgewertet.

Die Validität des Endpunkts Gesamtmortalität ist gegeben. 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 (3, 4).

Morbidität

Schwerer klinischer Krankheitsverlauf

Die Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf werden durch die Schwere der COVID-19 sowie die Veränderung der Schwere der COVID-19-Symptome charakterisiert.

Eine **schwere COVID-19** liegt in der Studie TACKLE vor, wenn mindestens eines der folgenden Symptome eintritt:

- Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe+Lungeninfiltrate)
- Hypoxämie (SpO₂<90% in Raumluft und/oder schwere Atemnot)
- WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher

Neben dem Einzelendpunkt wird auch ein kombinierter Endpunkt der Studie TACKLE aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art ausgewertet.

In beiden Studien wurden die Patient:innen während der ersten 28 Tage der Studie gebeten, ihre COVID-19-Symptome und ihre Körpertemperatur in einem Symptomtagebuch zu melden, um so alle 24 Stunden eine Selbsteinschätzung zu gewährleisten. Jedes Symptom wurde auf einer Skala von 0 bis 4 (TACKLE; 0: Nicht erfahren; 1: Mild; 2: Moderat; 3: Schwer; 4: Krankenhausaufenthalt) bzw. 0 bis 3 (ACTIV-2; 0: Nicht erfahren; 1: Mild; 2: Moderat; 3: Schwer) bewertet (siehe Tabelle 4-20 für eine detaillierte Auflistung der abgefragten Symptome).

Die **Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome** wird in der Studie TACKLE durch die folgenden Endpunkte beschrieben:

- Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome
- Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz
- Dauer des Fiebers ab dem Datum des Fieberbeginns

Als Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome gilt eine Verschlechterung eines oder mehrerer Symptome auf der Symptomskala um mindestens einen Punkt im Vergleich zum Studieneintritt. Ateminsuffizienz ist definiert als Bedarf an extrakorporaler Membranoxygenierung (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), invasive Beatmung, nicht-invasiver Beatmung oder Sauerstoffzufuhr über eine *High-Flow*-Nasenanüle. Die Dauer des Fiebers ist definiert als der letzte Tag im Symptomtagebuch, an dem eine Körpertemperatur von mehr als 37,8 C gemessen oder ein potenziell fiebersenkendes Medikament wie Paracetamol oder Ibuprofen eingenommen wurde.

In der Studie ACTIV-2 ist die Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome definiert als Verschlechterung um ≥ 1 auf der von den Patient:innen berichteten Schweregradskala. Der COVID-19-Schweregrad ist definiert als die patientenindividuelle *Area Under the Curve* (AUC) des Gesamtsymptom-Scores von Studienbeginn bis Tag 28. Für Patient:innen, die noch leben und am oder vor dem 28. Tag der Studie nie hospitalisiert werden

mussten, ist der Gesamtsymptom-Score für den jeweiligen Tag definiert als die Summe der Werte der Einzel-Symptome für diesen Tag. Hospitalisierte Patient:innen, die zu Tag 28 nicht mehr hospitalisiert sind, bekommen den Score 40 zugewiesen, hospitalisierte Patient:innen, die zu Tag 28 weiterhin hospitalisiert sind, den Score 41 und verstorbene Patient:innen den Score 42.

Der schwere klinische Krankheitsverlauf wurde in beiden Studien über die beschriebenen Endpunkte objektiv und valide erfasst.

Gemäß der Beratung beim G-BA sind Einzel- und/oder Begleitsymptome (z. B. Husten, Fieber, Schmerzen, Fatigue, Atemnot, Schnupfen, Heiserkeit), sowie Komplikationen (z. B. Lungenversagen, kardiovaskuläre Ereignisse), künstliche Beatmung, Hospitalisierung und Notwendigkeit der Sauerstoffzufuhr patientenrelevant (2). Folglich werden auch eine schwere COVID-19, die Veränderung der Schwere der COVID-19-Symptome sowie der kombinierte Endpunkt aus Schwere der Erkrankung und Tod als patientenrelevant erachtet.

Vollständige Genesung

Die vollständige Genesung wird in beiden Studien als Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) operationalisiert. Als normaler Gesundheitszustand gilt der Zustand vor COVID-19.

Der patientenrelevante therapeutische Effekt eines Arzneimittels bemisst sich gemäß der Verfo des G-BA unter anderem an der Verbesserung des Gesundheitszustands (4). Die Zeit bis zur vollständigen Genesung ist direkt patientenrelevant, da hiermit das Ende der von dem jeweiligen Symptom verursachten Beeinträchtigungen des Wohlbefindens und der Lebensqualität des Patienten einhergeht. Somit ist die vollständige Genesung ein patientenrelevanter Endpunkt.

Neue häusliche Infektionen

Zu Studienbeginn der Studie TACKLE wurden die Patient:innen gefragt, ob bei einer Person in ihrem Haushalt eine SARS-CoV-2 Infektion diagnostiziert wurde. Bei den Folgevisiten wurden die Patient:innen gefragt, ob bei neuen Personen im Haushalt eine SARS-CoV-2 Infektion diagnostiziert wurde. Es wird jeweils der Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten ausgewertet.

Das Verhindern weiterer SARS-CoV-2 Infektionen, welche potenziell mit schwerer Symptomatik und erhöhter Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung oder Tod einhergehen, ist grundsätzlich epidemiologisch relevant. Zudem ist die Infektion selber für die neu infizierten Personen grundsätzlich patientenrelevant.

Neue häusliche Infektionen sind aber auch für die zuerst infizierte Person patientenrelevant, da sie das Zusammenleben im gemeinsamen Haushalt erschweren. Ist z. B. auch die Person im Haushalt erkrankt, die sich zuvor primär um die erkrankte Person gekümmert hat, kann die Betreuung der primär erkrankten Person zu Hause möglicherweise nicht mehr gewährleistet sein.

Hospitalisierung

Patient:innen gelten in beiden Studien als hospitalisiert, wenn sie ≥ 24 Stunden Akutversorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akutversorgungseinrichtung, einschließlich Notaufnahme oder vorübergehenden Einrichtungen, die bereitgestellt wurden, um die medizinische Versorgung von Menschen mit schwerer COVID-19 während der COVID-19-Pandemie zu gewährleisten, behandelt werden müssen.

Im vorliegenden Dossier wird eine Hospitalisierung in der Studie TACKLE anhand der folgenden Endpunkte beschrieben:

- Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod jeglicher Art
- Schlechtester klinischer Zustand bei hospitalisierten Patient:innen
- Dauer der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19
- Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache
- Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme
- Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation

In der Studie ACTIV-2 wird eine Hospitalisierung anhand der folgenden Endpunkte beschrieben:

- Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art
- Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache

Allgemein ist eine Hospitalisierung für Patient:innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch die der Hospitalisierung zugrundeliegende Verschlechterung der Symptomatik als auch durch den Krankenhausaufenthalt selbst. Bei etwa 15% der hospitalisierten COVID-19-Patient:innen verschlechtert sich die Symptomatik während des Krankenhausaufenthalts in einem Ausmaß, dass sie intensivmedizinisch behandelt werden müssen, was besonders belastend und prognostisch ungünstig ist (5). Hospitalisierungen im Rahmen einer COVID-19 sind zudem mit einer schlechteren Prognose sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (6). Mit Fortschreiten der Erkrankung und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung steigt die Mortalitätsrate auf 50% (6). Eine Hospitalisierung wegen COVID-19 ist zudem auch nach Entlassung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer erneuten Hospitalisierung oder zu versterben assoziiert (7). Somit ist eine Hospitalisierung ein kritischer Marker für den weiteren Krankheitsverlauf.

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, 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 (*Good Clinical Practice; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6*) erhoben (8).

Für die Studien TACKLE und ACTIV-2 werden im Dossier folgende unerwünschte Ereignisse (UE) dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)
- Gesamtrate schwerer UE
- Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)
- Gesamtrate nicht-schwerer UE

- Abbrüche der Studie aufgrund UE
- Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE

- UE, die zum Tod führen

Darüber hinaus werden im Studienprotokoll UE von besonderem Interesse (UESI) präspezifiziert. Für die Studie TACKLE werden Anaphylaxie, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Immunkomplexerkrankungen oder Reaktionen an der Injektionsstelle ausgewertet. Für die Studie ACTIV-2 werden entsprechend Reaktionen an der Injektionsstelle oder Allergien/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

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

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

Laut IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (3).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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 die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zusammenzufassen. Sofern die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, den Ein- und Ausschlusskriterien, den Baseline-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte sind, soll die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate durch eine Meta-Analyse erfolgen.

Für das vorliegende Dossier liegen die Studien TACKLE und ACTIV-2 vor. Die betrachteten Populationen schließen jeweils Erwachsene mit akuter COVID-19, die nicht hospitalisiert sind, ein. Intervention und Vergleichstherapie der beiden Studien sind identisch. Die Betrachtung der Endpunkte in beiden Studien erfolgte jeweils nach 29 und 169 Tagen. Die Operationalisierungen der Endpunkte, die in beiden Studien erhoben wurden, sind hinreichend ähnlich. Neben den unerwünschten Ereignissen liegen dabei nur wenige Endpunkte vor, die in beiden Studien berichtet werden und somit für eine Meta-Analyse geeignet wären.

Während in der Studie TACKLE die Patient:innen innerhalb von drei Tagen nach einem positivem SARS-CoV-2 Test randomisiert werden mussten, durften in der Studie ACTIV-2 bis zu zehn Tage bis zur Randomisierung vergehen. Bei der Zeit seit Auftreten der Symptome bis zur Randomisierung zeigen sich ebenfalls erhebliche Unterschiede zwischen den Studien. In der Studie TACKLE wurden nur 38,3% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsgruppe und 39,9% der Patient:innen der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe nach mehr als fünf Tagen nach Auftreten der ersten Symptome randomisiert. In der Studie ACTIV-2 wurden hingegen 66,7% bzw. 60,6% der Patient:innen nach mehr als 5 Tagen nach Auftreten der ersten Symptome randomisiert. Vor dem Hintergrund der Wirksamkeit der Studienmedikation ist dies relevant, da eine spätere Gabe von Wirkstoffen, deren Wirkmechanismus einen reduzierenden Effekt auf die SARS-CoV-2 Viruslast beinhaltet, mit einem schlechteren Ansprechen verbunden ist (1). Die spätere Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab in der Studie ACTIV-2 führt demnach dazu, dass der Effekt der Studienmedikation auf den Krankheitsverlauf weniger gut abgebildet wird.

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

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 eingeschlossenen Patient:innen in den relevanten Teilpopulationen der Studien TACKLE und ACTIV-2 sind unausgeglichen. So sind im mFAS der Studie TACKLE 835 Patient:innen eingeschlossen, während es im mFAS der relevanten Teilpopulation der Studie ACTIV-2 lediglich 66 Patient:innen sind. Bei einer Meta-Analyse hätte die Studie ACTIV-2 demzufolge nur einen geringen Einfluss auf den jeweiligen Effektschätzer der Meta-Analyse.

Aufgrund der teils populationsbedingten teils 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.

Für die Analysen der Studie TACKLE werden für die vorliegende Nutzenbewertung das mFAS (präspezifiziertes Analyseset) für Wirksamkeitsanalysen sowie das mSAS für die Sicherheitsanalysen herangezogen. Darüber hinaus werden als Sensitivitätsanalysen alle Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsanalysen (inkl. Subgruppenanalysen) anhand des FAS bzw. SAS (präspezifiziertes Analyseset) betrachtet. Die Sensitivitätsanalysen finden sich vollständig in Anhang 4-G.

Für die Studie ACTIV-2 wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte nicht. Auch wurden *post hoc* statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in

der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patient:innen bzw. Ereignisse 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 vs. quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Fazit bezüglich Gesamtpopulation diskutiert.

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

Für die Studie TACKLE wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden präspezifizierten Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Alter (< 80 Jahre vs. ≥ 80 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (Ureinwohner:innen Nordamerikas, Asiat:innen, Schwarze oder Afroamerikaner:innen, Ureinwohner:innen Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner:innen, Kaukasier:innen) (die präspezifizierte Subgruppenkategorie „Andere“ entfällt, da dieser Kategorie keine Patient:innen zugeordnet wurden)
- Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch)
- Region (US vs. Europa vs. Andere [aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in der Kategorie „Asien“ wurden die präspezifizierten Kategorien „Lateinamerika“ und „Asien“ zu einer Subgruppe „Andere“ zusammengeführt])
- Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage)
- Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis (≤ 3 Tage vs. > 3 Tage)

- Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis über Quartile (<25% vs. 25-50% vs. 50-75% vs. ≥75%)
- Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (Niedrig vs. Hoch)
- COVID-19-Komorbiditäten (mindestens eine Komorbidität vs. keine Komorbidität)
- Ausgangswert von Vitamin D (<30 ng/mL vs. ≥30 ng/mL)
- Ausgangswert von Zink (<100 µg/dL vs. ≥100 µg/dL)
- Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Positiv vs. Negativ)

Für die folgenden beiden präspezifizierten Subgruppen wurden die Subgruppenanalysen ausschließlich ergänzend in Anhang 4-G dargestellt:

- Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf+Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis (Hochrisiko-Gruppe und ≤5 Tage seit Beginn der Symptome)
- Standard of Care (SoC) (Antivirale Therapie; Antivirale Therapie, nicht aktiv gegen COVID-19; Antibiotika; Immunbasierte Therapie; Kortikosteroide; Ergänzende Therapie; Andere Therapie; Keine Therapie)

Für die kombinierte Subgruppe aus Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da für diese Subgruppe nur ein Merkmal präspezifiziert war. Für die Subgruppe SoC wurden ebenfalls keine Interaktionstests durchgeführt, da die Patient:innen mehreren Kategorien zugeordnet werden konnten und somit keine sinnhafte Bewertung der Interaktion möglich ist.

Für die Studie ACTIV-2 wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden präspezifizierten Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt:

- Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (Kaukasisch vs. Nicht-Kaukasisch)
- Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch)
- Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis (≤5 Tage vs. >5 Tage)
- COVID-19-Komorbiditäten (mindestens eine Komorbidität vs. keine Komorbidität)
- Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Positiv vs. Negativ)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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
TACKLE (D8851C00001)	ja	ja	laufend	Start: Januar 2021 ^a 1. Datenschnitt (primärer Datenschnitt): 21.08.2021 2. Datenschnitt: 14.01.2022	<u>Experimentell (i. m.):</u> • Tixagevimab/ Cilgavimab <u>Kontrolle:</u> Placebo (i. m.)
ACTIV-2 ^b (D8850L00001)	nein	nein	laufend	Start: August 2020 ^c 1. Datenschnitt: 27.01.2022 2. Datenschnitt: 07.07.2022	<u>Experimentell (i. v.)^d:</u> • Bamlanivimab • BR11-196/BR11-198 • Tixagevimab/ Cilgavimab • SAB-185 (niedrig dosiert) • SAB-185 (hoch dosiert) • Casirivimab+ Imdevimab <u>Experimentell (Inhalation):</u> • SNG001 <u>Experimentell (i. m.):</u> • Tixagevimab/ Cilgavimab <u>Experimentell (oral):</u> • Camostat

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<u>Experimentell (subkutane Injektion):</u> <ul style="list-style-type: none"> • BMS 986414+ • BMS 986413 <u>Kontrolle:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (i. v.) • Placebo (Inhalation) • Placebo (i. m.) • Placebo (orale Tabletten)
<p>a: Voraussichtliches Studienende: Oktober 2022</p> <p>b: Die Studie ACTIV-2 wurde vom pU finanziell unterstützt.</p> <p>c: Voraussichtliches Studienende: Juni 2023</p> <p>d: Diese Daten werden nicht dargestellt, da die Art der Gabe (i. v.) nicht der Zulassung entspricht.</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 22.09.2022.

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
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu Tixagevimab/Cilgavimab+SoC am 22.09.2022 ergab insgesamt 310 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 74 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 236 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 234 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Eine der beiden im Volltext gesichteten Publikationen wurde begründet ausgeschlossen (Abbildung 4-1; Anhang 4-C). Es wurde demnach eine Publikation als relevant identifiziert in der Patient:innen mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC im Vergleich zur zVT behandelt wurden. Es handelt sich um eine Publikation zur Studie TACKLE (9).

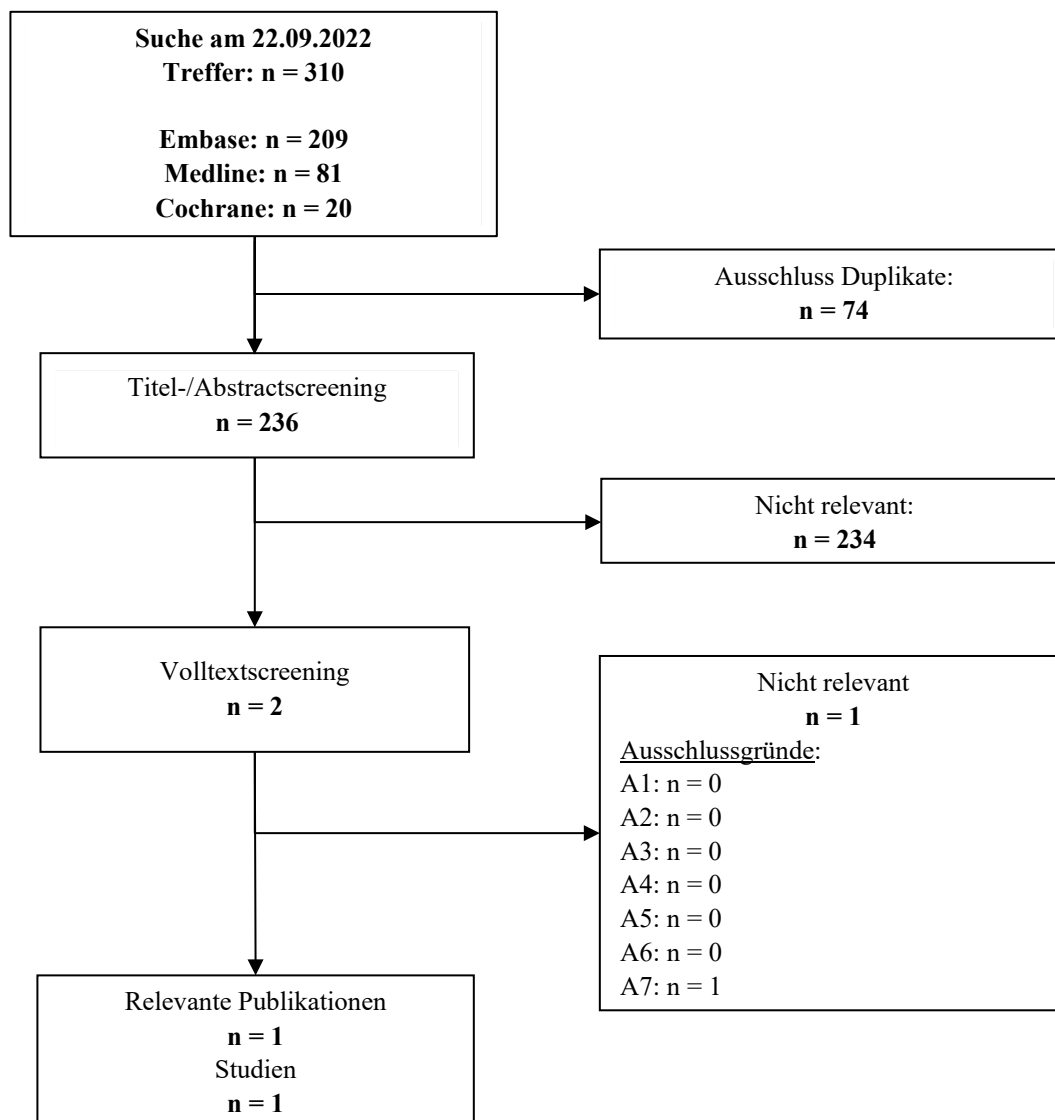


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)
TACKLE (D8851C 00001)	ClinicalTrials.gov: NCT04723394 (10) EudraCTR: 2020-005315-44 (11) WHO-ICTRP: EUCTR2020-005315-44-HU (12) EUCTR2020-005315-44-IT (13) JPRN-jRCT2031200368 (14) PER-008-21 (15)	ja	ja (9)	laufend
ACTIV-2 (D8850L 00001)	ClinicalTrials.gov: NCT04518410 (16) WHO-ICTRP: NCT04518410 (17)	ja	nein	laufend

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.
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 22.09.2022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 22.09.2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-9: 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						
TACKLE (D8851C0 0001)	ja	ja	nein	ja (18)	ja (10-15)	ja (9)
ACTIV-2 ^e (D8850L0 0001)	nein	nein	nein	nein (19)	ja: (16, 17)	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 ACTIV-2 wurde vom pU finanziell unterstützt.</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
TACKLE	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-3-Studie; Zuteilungsverhältnis: 1:1 (Stratifizierung nach Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und Zeit ab Auftreten der Symptome)	Erwachsene, mit akuter COVID-19, die nicht hospitalisiert sind (mindestens 60% der Patient:innen sollen Kriterien für ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf erfüllen)	Tixagevimab/ Cilgavimab+SoC (n= 456) Placebo+SoC (n= 454)	Beobachtungsdauer: 457 Tage 1. Datenschnitt (primärer Datenschnitt): 21.08.2021 2. Datenschnitt: 14.01.2022 3. Datenschnitt (finaler Datenschnitt): Laufend	Europa (Deutschland, Tschechien, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien, Ukraine, Russland, Ungarn) Asien (Japan) Lateinamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko) Nordamerika (USA) 29.01.2021 – Laufend	<u>Primärer Endpunkt</u> Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art bis Tag 29 <u>Sekundäre Endpunkte</u> - Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art bis Tag 169 - Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz - Bewertungen der Schwere einzelner Symptome bis Tag 29 - Verschlechterung von mindestens einem COVID-19 assoziierten Symptom bis Tag 29 gegenüber Baseline - Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) bis Tag 29 - Dauer des Fiebers bis Tag 29

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Primäre Sicherheitsendpunkte: - Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ACTIV-2 ^a	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, adaptive Phase-2/3-Studie (Stratifizierung nach Zeit ab Auftreten der Symptome)	Erwachsene, mit akuter COVID-19, die nicht hospitalisiert sind	Tixagevimab/ Cilgavimab (i. m.) (n=110) Placebo (n=118)	Beobachtungsdauer: 24-72 Wochen 1. Datenschnitt: 27.01.2022 2. Datenschnitt: 07.07.2022 3. Datenschnitt (finaler Datenschnitt): Laufend	USA 17.02.2022 - Laufend	<u>Primäre Endpunkte:</u> - Sicherheit und Verträglichkeit: Schwere UE bis Tag 28 - Wirksamkeit: Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art bis Tag 28 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Sicherheit und Verträglichkeit: Schwere UE bis Tag 168 - Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) bis Tag 28 - Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19-assoziiertes Symptome bis zu Tag 28 zu einem

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						schlechteren Zustand als im Symptomtagebuch der Patient:innen bei Studienbeginn - Gesamtmortalität bis Tag 28 - Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art bis Tag 168 - Gesamtmortalität bis Tag 168
a: In der Studie ACTIV-2 wurden neben der i. m. Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab auch weitere Prüfpräparate verabreicht. Da für das vorliegende Dossier ausschließlich der Vergleich der i. m. Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo relevant ist, werden die weiteren Prüfpräparate sowie die i. v. Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab nicht weiter betrachtet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen in den Studien TACKLE und ACTIV-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tixa/Cilga+SoC	Placebo+SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TACKLE	Tixagevimab/Cilgavimab (600 mg, an Tag 1, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab) als Zusatztherapie zu SoC	Placebo (an Tag 1 angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen Kochsalzlösung) als Zusatztherapie zu SoC	Es bestand die Möglichkeit, auf Wunsch eine COVID-19-Impfung zu erhalten. Wenn dies der Fall war, konnte die Verblindung gemäß dem Verfahren zur Entblindung der Studie aufgehoben werden. Patient:innen, die entblindet wurden, um geimpft zu werden, sollten nach der Entblindung in der Studie bleiben.
ACTIV-2 ^a	Tixagevimab/Cilgavimab (600 mg, an Tag 0, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen von je 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab) als Zusatztherapie zu SoC	Placebo (an Tag 0 angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende i. m. Injektionen Kochsalzlösung) als Zusatztherapie zu SoC	-
<p>a: In der Studie ACTIV-2 wurden neben der i. m. Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab auch weitere Prüfpräparate verabreicht. Da für das vorliegende Dossier ausschließlich der Vergleich der i. m. Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo relevant ist, werden die weiteren Prüfpräparate sowie die i. v. Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab nicht weiter betrachtet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie TACKLE (mFAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	TACKLE	
	Tixa/Cilga+SoC N=413	Placebo+SoC N=421
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	45,8 (15,19)	45,9 (14,86)
Median	46,0	46,0
Min - Max	18 - 83	18 - 86
Altersklassen, n (%)		
<65 Jahre	364 (88,1)	369 (87,6)
≥65 Jahre	49 (11,9)	52 (12,4)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	187 (45,3)	215 (51,1)
Weiblich	226 (54,7)	206 (48,9)

Studie	TACKLE	
	Tixa/Cilga+SoC N=413	Placebo+SoC N=421
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	270 (65,4)	258 (61,3)
Schwarz	16 (3,9)	20 (4,8)
Asiatisch	10 (2,4)	9 (2,1)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	97 (23,5)	113 (26,8)
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	0	0
Andere	0	0
Nicht berichtet	20 (4,8)	21 (5,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch	223 (54,0)	234 (55,6)
Nicht-Hispanisch	190 (46,0)	187 (44,4)
Geografische Region, n (%)		
USA	63 (15,3)	37 (8,8)
Lateinamerika	171 (41,4)	204 (48,5)
Asien	6 (1,5)	3 (0,7)
Europa	173 (41,9)	177 (42,0)
BMI (kg/m²)		
N	411	417
Mittelwert (SD)	29,05 (5,550)	29,23 (6,523)
Median	29,07	28,26
Min - Max	14,2 – 49,6	17,7 – 66,1
Zeit seit Auftreten der Symptome (Tage)		
Mittelwert (SD)	4,8 (1,57)	4,9 (1,55)
Median	5,0	5,0
Min - Max	1 - 7	1 - 7
Zeit seit Auftreten der Symptome, n (%)		
≤5 Tage	255 (61,7)	253 (60,1)
>5 Tage	158 (38,3)	168 (39,9)
Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf^a, n (%)		
Hoch	370 (89,6)	377 (89,5)
Niedrig	43 (10,4)	44 (10,5)
Raucherstatus, n (%)		
Aktueller Raucher	88 (21,3)	88 (20,9)

Studie	TACKLE	
	Tixa/Cilga+SoC N=413	Placebo+SoC N=421
Ehemaliger Raucher	77 (18,6)	86 (20,4)
Nie Raucher	248 (60,0)	247 (58,7)
COVID-19-Komorbiditäten, n (%)		
Keine Komorbidität	47 (11,4)	50 (11,9)
≥1 Komorbiditäten	366 (88,6)	371 (88,1)
Krebs	16 (3,9)	13 (3,1)
Chronische Lungenkrankheit/Asthma	55 (13,3)	48 (11,4)
Adipositas	185 (44,8)	179 (42,5)
Bluthochdruck	118 (28,6)	108 (25,7)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	37 (9,0)	35 (8,3)
Diabetes	44 (10,7)	51 (12,1)
Chronische Nierenerkrankung	9 (2,2)	6 (1,4)
Geschwächtes Immunsystem	21 (5,1)	23 (5,5)
Chronische Lebererkrankung	4 (1,0)	9 (2,1)
Sichelzellenanämie	0	0
Rauchen	165 (40,0)	174 (41,3)
Vitamin D, n (%)		
N	347	355
<30 ng/mL	274 (79,0)	281 (79,2)
≥30 ng/mL	73 (21,0)	74 (20,8)
Zink, n (%)		
N	344	341
<100 µg/dL	311 (90,4)	303 (88,9)
≥100 µg/dL	33 (9,6)	38 (11,1)
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2, n (%)		
N	405	413
Positiv	52 (12,8)	62 (15,0)
Negativ	353 (87,2)	351 (85,0)
WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19, n (%)		
2	376 (91,0)	379 (90,0)
3	37 (9,0)	42 (10,0)

Studie	TACKLE	
	Tixa/Cilga+SoC N=413	Placebo+SoC N=421
Zeit in der Studie in Tagen		
Mittelwert (SD)	162,6 (48,00)	157,9 (51,81)
Median	170	170
Min - Max	3 - 330	1 - 326
Abbruch der Studie, n (%)		
N (alle randomisierten Patient:innen)	456	454
Ja	23 (5,0)	34 (7,5)
Nein	433 (95,0)	420 (92,5)
a: Ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Alter ≥ 65 Jahre, Krebs, chronische Lungenkrankheit/Asthma, Adipositas, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, chronische Nierenerkrankung, geschwächtes Immunsystem (durch Organtransplantation, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefekte, HIV, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderer immunsuppressiver Medikamente), chronische Lebererkrankung, Sichelzellenanämie, Rauchen Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation in der Studie ACTIV-2 (Hochrisiko-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ACTIV-2	
	Tixa/Cilga+SoC N=33	Placebo+SoC N=33
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	40,1 (14,13)	46,8 (13,49)
Median	38,0	48,0
Min - Max	18,0 - 84,0	26,0 - 78,0
Altersklassen, n (%)		
<65 Jahre	32 (97,0)	32 (97,0)
≥ 65 Jahre	1 (3,0)	1 (3,0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	17 (51,5)	14 (42,4)
Weiblich	16 (48,5)	19 (57,6)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	25 (75,8)	24 (72,7)
Schwarz	7 (21,2)	8 (24,2)
Asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	ACTIV-2	
	Tixa/Cilga+SoC N=33	Placebo+SoC N=33
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	1 (3,0)	1 (3,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch	10 (30,3)	14 (42,4)
Nicht-Hispanisch	23 (69,7)	19 (57,6)
Geografische Region, n (%)		
USA	33 (100,0)	33 (100,0)
Zeit seit Auftreten der Symptome (Tage)		
Mittelwert (SD)	5,9 (1,83)	5,6 (2,18)
Median	6,0	6,0
Min - Max	2,0 - 10,0	1,0 - 9,0
Zeit seit Auftreten der Symptome, n (%)		
≤5 Tage	11 (33,3)	13 (39,4)
>5 Tage	22 (66,7)	20 (60,6)
Raucherstatus, n (%)		
Aktueller Raucher	6 (18,2)	10 (30,3)
Ehemaliger Raucher	6 (18,2)	6 (18,2)
Nie Raucher	21 (63,6)	17 (51,5)
COVID-19-Komorbiditäten, n (%)		
Keine Komorbidität	1 (3,0)	4 (12,1)
≥1 Komorbiditäten	32 (97,0)	29 (87,9)
Chronische Lungenkrankheit/Asthma	4 (12,1)	4 (12,1)
Adipositas	12 (36,4)	11 (33,3)
Bluthochdruck	8 (24,2)	15 (45,5)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	1 (3,0)	1 (3,0)
Diabetes	7 (21,2)	2 (6,1)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2, n (%)		
Positiv	5 (15,2)	4 (12,1)
Negativ	23 (69,7)	12 (36,4)
Fehlend	5 (15,2)	17 (51,5)

Studie	ACTIV-2	
	Tixa/Cilga+SoC N=33	Placebo+SoC N=33
Zeit in der Studie in Tagen		
Mittelwert (SD)	301,5 (99,88)	316,9 (94,51)
Median	337,0	337,0
Min - Max	29,0 - 440,0	16,0 - 495,0
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 TACKLE

Die Studie TACKLE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Frauen und Männer mit einer akuten COVID-19, die zu Studienbeginn nicht hospitalisiert waren. Die Patient:innen sollten spätestens sieben Tage nach Auftreten der ersten COVID-19-bezogenen Symptome die Studienmedikation erhalten sowie innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn weiterhin Symptome vorweisen. Eine erfolgte Impfung zur Prävention von SARS-CoV-2 oder COVID-19 war ein Ausschlusskriterium der Studie TACKLE. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach dem Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung und der vergangenen Zeit seit Auftreten der Symptome. Dabei sollten mindestens 60% der Patient:innen die Protokolldefinition eines hohen Risikos für das Fortschreiten der Erkrankung zu einem schweren COVID-19-Verlauf erfüllen.

Die Behandlung erfolgte mit 600 mg Tixagevimab/Cilgavimab bestehend aus je 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab oder Placebo. Zusätzlich erhielten alle Patient:innen unabhängig von der Behandlungsgruppenzugehörigkeit eine individuelle Hintergrundtherapie gemäß den relevanten Leitlinien sowie den lokalen Standards der teilnehmenden Zentren, die während der Studie angepasst werden konnte. Nach Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 wurden die Patient:innen 28 Tage lang intensiv beobachtet, gefolgt von einer Nachbeobachtung bis

Tag 457. Es bestand die Möglichkeit, nach Tag 30 eine COVID-19-Impfung zu erhalten. Wenn dies der Fall war, konnte die Verblindung aufgehoben werden. Patient:innen, die entblindet wurden, um geimpft zu werden, sollten nach der Entblindung in der Studie bleiben.

Bei der Studie TACKLE handelt es sich um eine ereignisgesteuerte Studie, bei der die primäre Analyse 30 Tage nach dem Auftreten von 43 primären Endpunktereignissen durchgeführt wurde (Primärer Datenschnitt). Eine Analyse nach Tag 169 wird durchgeführt, wenn alle randomisierten Patient:innen bis Tag 169 beobachtet wurden. Eine finale Analyse wird durchgeführt, wenn alle Patient:innen die Studie abgeschlossen haben, d. h. die letzte Visite stattgefunden hat (Tag 457). Die Analysen in dem vorliegenden Dossier beruhen auf dem zweiten Datenschnitt vom 14.01.2022, zu dem alle Analysen zur Wirksamkeit abgeschlossen waren.

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage. Sekundäre Endpunkte waren der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art bis Tag 169, der Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz, Bewertungen der Schwere und der Verschlechterung einzelner Symptome, Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) sowie die Dauer des Fiebers bis Tag 29. Die primären Sicherheitsendpunkte der Studie waren unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Charakterisierung der Studienpopulation der Studie TACKLE

Insgesamt wurden 910 Patient:innen randomisiert, von denen 903 Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden. Die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren, wie präspezifiziert und entsprechend den Angaben zur Dosierung in der Fachinformation (1), auf allen randomisierten Patient:innen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren (mFAS). In dem Analyseset wurden 413 Patient:innen in den Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsarm und 421 Patient:innen in den Placebo+SoC-Behandlungsarm randomisiert. Für alle Sicherheitsanalysen wurden alle Patient:innen eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für das vorliegende Dossier wurden für die Sicherheitsanalysen analog zum mFAS Patient:innen eingeschlossen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren (mSAS).

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und Placebo+SoC-Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-12). Das mittlere Alter betrug 45,8 Jahre bzw. 45,9 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 54,7% bzw. 48,9%. Die Mehrheit der Patient:innen war in beiden Behandlungsarmen kaukasischer Abstammung. In der Studie kamen 41,9% bzw. 42,0% der Patient:innen aus Europa, 41,4% bzw. 48,5% der Patient:innen aus Lateinamerika. Auch beim mittleren BMI zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (29,05 kg/m² bzw. 29,23 kg/m²).

Die Zeit seit Auftreten der Symptome bis zur Behandlung betrug in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsgruppe im Mittel 4,8 Tage, in der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe waren es im Mittel 4,9 Tage. Die Kriterien für ein hohes Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung zu einem schweren COVID-19-Verlauf erfüllten 89,6% bzw. 89,5% der Patient:innen. Die Mehrheit der Patient:innen hat nie geraucht (60,0% bzw. 58,7%). Mindestens eine COVID-19-Komorbidität wurde bei 88,6% bzw. 88,1% der Patient:innen dokumentiert und einen negativen Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 wiesen 87,2% bzw. 85,0% der Patient:innen auf. Der WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 lag bei 91,0% bzw. 90,0% der Patient:innen zu Studienbeginn bei 2. Die restlichen Patient:innen wiesen einen WHO-Score von 3 auf.

Die mittlere Zeit in der Studie betrug in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsgruppe im Mittel 162,6 Tage, in der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe waren es im Mittel 157,9 Tage. Von allen randomisierten Patient:innen brachen in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsgruppe 5,0% der Patient:innen die Studie ab, in der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe waren es 7,5% der Patient:innen.

Beschreibung der Studie ACTIV-2 (ergänzend)

Die Studie ACTIV-2 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, adaptive Phase-2/3-Studie. Studienteilnehmer:innen waren erwachsene Frauen und Männer mit einer akuten COVID-19, die zu Studienbeginn nicht hospitalisiert waren. Patient:innen sollten spätestens sieben Tage nach Auftritt der ersten COVID-19-bezogenen Symptome die Studienmedikation erhalten sowie innerhalb der 24 Stunden vor Studienbeginn Symptome weiter vorweisen. Die Randomisierung in die Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach Zeit seit Symptomauftritt.

In Phase 2 der Studie ACTIV-2 wurde die Überlegenheit mehrerer Prüfpräparate gegenüber Placebo bei Patient:innen, bei denen ein geringes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf vorlag, untersucht (für manche Prüfpräparate konnten auch bereits zu Phase 2 Patient:innen mit einem erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf eingeschlossen werden). Prüfpräparate, die in die Phase 3 übergegangen sind, wurden bei Patient:innen mit einem höheren Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf, gegenüber einer anderen aktiven Medikation untersucht. Die Entscheidung, ob ein Prüfpräparat in Phase 3 übergeht, erfolgte anhand der virologischen und klinischen Ergebnisse sowie der Sicherheit. Wenn die in Phase 2 berechnete Wahrscheinlichkeit >60% war, dass ein Prüfpräparat hinsichtlich der virologischen und klinischen Ergebnisse gegenüber Placebo überlegen ist, wurde ein Übergang in Phase 3 in Betracht gezogen.

Das adaptive Studiendesign der Studie ACTIV-2 ermöglichte es, im Laufe der Studie Prüfpräparate hinzuzufügen und zu entfernen, um neue Prüfpräparate im Vergleich zu Placebo innerhalb des Studiensettings zu testen. Die Randomisierung in die Behandlungsarme erfolgte in zwei Schritten. Im ersten Schritt wurden die Patient:innen in einem Zentrum zu etwa gleichen Teilen in Gruppen randomisiert, die den unterschiedlichen Prüfpräparaten entsprechen, für die

die Patient:innen in Frage kommen. Nach der ersten Randomisierung wurden die Patient:innen innerhalb der ihnen zugewiesenen Gruppe erneut randomisiert und erhielten entweder das Prüfpräparat oder das entsprechende Placebo für dieses Prüfpräparat. Da für das vorliegende Dossier gemäß der Zulassung für das betrachtete Anwendungsgebiet ausschließlich der Vergleich der i. m. Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo relevant ist, werden die weiteren Prüfpräparate sowie die intravenöse (i. v.) Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab nicht weiter betrachtet. Nach Verabreichung der Studienmedikation an Tag 0 wurden die Patient:innen 28 Tage lang intensiv beobachtet, gefolgt von einer Nachbeobachtung bis Woche 72. Die Analysen in dem vorliegenden Dossier beruhen auf dem Datenschnitt vom 07.07.2022. Eine finale Analyse wird durchgeführt, wenn alle Patient:innen die Studie abgeschlossen haben.

Primäre Endpunkte der Studie waren der Anteil an Patient:innen mit schweren UE sowie der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art bis Tag 28. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer der COVID-19-assoziierten Symptome, die Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19), die Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19-assoziierten Symptome bis Tag 28 sowie die Gesamtmortalität. In der Studie basieren die Analysen auf allen randomisierten Patient:innen, die mindestens eine i. m. Dosis Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo erhalten haben.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation der Studie ACTIV-2

Die gemäß dem Anwendungsgebiet von Tixagevimab/Cilgavimab relevante Teilpopulation der Studie ACTIV-2 umfasst alle Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Diese Teilpopulation umfasst 66 der insgesamt 228 randomisierten Patient:innen der Studienarme Tixagevimab/Cilgavimab+SoC i. m. bzw. Placebo (28,9%). Als Patient:innen mit hohem Risiko waren in der Studie ACTIV-2 dabei Studienteilnehmer:innen definiert, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Patient:innen ≥ 65 Jahre ohne Impfung gegen SARS-CoV-2
- Patient:innen ≥ 55 Jahre ohne Impfung gegen SARS-CoV-2 und
 - Herz-Kreislauf-Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, Herzinsuffizienz, Angina pectoris unter Behandlung mit Nitroglycerin, Koronararterien-Bypass, perkutane koronare Intervention, Karotisendarteriektomie, Aortenbypass) oder
 - Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck oder
 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder eine andere chronische Erkrankung der Atemwege, die einer täglichen verschreibungspflichtigen Therapie bedarf
- Patient:innen ≥ 18 Jahre ohne Impfung gegen SARS-CoV-2 und
 - BMI ≥ 35 kg/m² oder
 - Dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung oder

- Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus oder
- Immunsuppression im Rahmen einer *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)-Infektion (<200 CD4-Zellen/ μ L) oder im Rahmen einer Therapie mit Kortikosteroiden (mindestens des Äquivalents einer Therapie mit 20 mg Prednison täglich für einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss) oder
- Behandlung mit Biologika (z. B. Infliximab, Abalizumab, Ustekinumab, etc.), Immunmodulatoren (z. B. Methotrexat, Mercaptopurin, Azathioprin, etc.) oder einer Chemotherapie zur Behandlung einer Krebserkrankung innerhalb von 90 Tagen vor Studieneinschluss

In dieser Population wurden je 33 Patient:innen in den Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsarm, bzw. Placebo+SoC-Behandlungsarm randomisiert. Für alle Analysen wird das mFAS bzw. das mSAS herangezogen, in welchem alle Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf eingeschlossen werden, die randomisiert wurden und mindestens eine i. m. Dosis der Studienmedikation erhielten.

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und Placebo+SoC-Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-13). Das mittlere Alter betrug 40,1 Jahre bzw. 46,8 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 48,5% bzw. 57,6%. Die Mehrheit der Patient:innen war in beiden Behandlungsarmen kaukasischer Abstammung. Alle Patient:innen kamen aus den USA.

Die Zeit seit Auftreten der Symptome bis zur Behandlung betrug in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsgruppe im Mittel 5,9 Tage, in der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe waren es im Mittel 5,6 Tage. Die Mehrheit der Patient:innen hat nie geraucht (63,6% bzw. 51,5%). Insgesamt wiesen 97,0% bzw. 87,9% der Patient:innen mindestens eine COVID-19-Komorbidität auf. Einen negativen Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 wiesen 69,7% bzw. 36,4% der Patient:innen auf.

Die mittlere Zeit in der Studie betrug in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsgruppe 301,5 Tage, in der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe waren es 316,9 Tage.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das Anwendungsgebiet schließt Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, ein.

In die Studien TACKLE und ACTIV-2 wurden Patient:innen ab 18 Jahre eingeschlossen, die Zulassung im Anwendungsgebiet ist für Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem

Körpergewicht von mindestens 40 kg erfolgt. Die EMA hat in diesem Zusammenhang für Tixagevimab/Cilgavimab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt. Grundlage der Entscheidung sind die Ergebnisse von Populations-Pharmakokinetik-Modellen und Simulationen, die beim empfohlenen Dosierungsschema vergleichbare Serumexpositionen von Tixagevimab und Cilgavimab bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erwarten lässt, wie sie bei Erwachsenen eines ähnlichen Gewichts beobachtet werden (20). Da davon ausgegangen werden kann, dass sich weder der Wirkmechanismus noch die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Tixagevimab/Cilgavimab zwischen Erwachsenen und Jugendlichen unterscheiden, kann die vorliegende Evidenz zu erwachsenen Patient:innen aus den Studien TACKLE und ACTIV-2 auf Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg übertragen werden.

Die Studie TACKLE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC zur Behandlung von COVID-19 zu ermitteln. Die Studie wurde international an 95 Zentren in 14 Ländern durchgeführt, darunter auch Zentren in Deutschland. Im relevanten Analyseset (mFAS) wurden 834 Patient:innen ≥ 18 Jahre mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion und milder Symptomatik, die keiner Hospitalisierung bedarf, eingeschlossen. Unter der Studienpopulation wiesen 89,6% der Patient:innen mindestens einen Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf auf. Diese umfassten entweder ein Alter ≥ 65 Jahre oder bestimmte Vorerkrankungen wie Krebserkrankungen, chronische Lungenerkrankungen bzw. Asthmaerkrankungen, Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Nieren- oder Lebererkrankungen, Sichelzellenanämie, immunkompromittierte Patient:innen (durch Organtransplantation, Blut- oder Knochenmarktransplantation, Immundefekte, HIV, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderer immunsuppressiver Medikamente), sowie aktuelle und ehemalige Raucher:innen. Die in der Studie TACKLE definierte Risikopopulation steht damit in weiten Teilen im Einklang mit den vom Robert Koch-Institut (RKI) berichteten und für den deutschen Versorgungskontext relevanten Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf (21).

Die Studie ACTIV-2 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, adaptive Phase-2/3-Studie mit dem Ziel die Wirksamkeit und Sicherheit mehrerer unterschiedlicher Prüfpräparate zur Behandlung einer COVID-19 zu untersuchen, darunter auch die i. m. Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab. Die Studie wurde international an 251 Zentren, überwiegend in Nord- und Südamerika, durchgeführt. Insgesamt wurden 228 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, von welchen 33 Patient:innen des für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Analysesets (Hochrisiko-Population) eine i. m. Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC erhielten und 33 Patient:innen eine entsprechende i. m. Gabe von Placebo zusätzlich zu SoC. Die Studienpopulation umfasst Patient:innen mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion und milder Symptomatik, die keiner Hospitalisierung bedürfen. Alle Patient:innen des relevanten Analysesets wiesen mindestens einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf auf. Diese Faktoren umfassten ein Alter ≥ 65 Jahre für Patient:innen, die nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft waren. Risikofaktoren für ungeimpfte Personen ab

≥55 Jahre umfassten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, behandlungsbedürftigen Bluthochdruck sowie chronische Erkrankungen der Atemwege (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung), die eine tägliche Medikation bedürfen. Für ungeimpfte Patient:innen ≥18 Jahre waren Übergewicht (BMI ≥35 kg/m²), dialysepflichtige chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2), Immunsuppression im Rahmen einer HIV-Infektion oder einer Therapie mit Kortikosteroiden sowie eine Therapie mit entweder Biologika, Immunmodulatoren oder einer Chemotherapie als Risikofaktoren definiert.

Somit decken sich auch die in der Studie ACTIV-2 definierten Risikofaktoren weitgehend mit den vom RKI berichteten und für den deutschen Versorgungskontext relevanten Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf (21). Zudem sind die in der Studie ACTIV-2 definierten Risikofaktoren denen in der Studie TACKLE definierten Faktoren ähnlich.

Etwa 63,3% der Studienteilnehmer:innen in der Studie TACKLE und 72,2% der Studienteilnehmer:innen in der Studie ACTIV-2 waren kaukasischer Abstammung. Mit 42,0% der Patient:innen stammt ein großer Teil der Studienteilnehmer:innen der Studie TACKLE aus Europa.

Das Durchschnittsalter SARS-CoV-2 Infizierter während der vorherrschenden Omikron-Variante in Deutschland (ab Meldewoche 1 im Jahr 2022) beträgt 36,7 Jahre (Stand: 01.09.2022) (22). Unter den in Deutschland mit COVID-19 hospitalisierten Patient:innen, bei welchen davon auszugehen ist, dass diese hinsichtlich ihrer Charakteristika repräsentativ für die Risikopopulation für einen schweren Verlauf stehen, beträgt das mittlere Alter 62,4 Jahre (Stand: 01.09.2022). Dies steht im Einklang mit dem mittleren Alter der Patient:innen in der Studie TACKLE von 45,9 Jahren, welches erwartungsgemäß zwischen dem mittleren Alter SARS-CoV-2 Infizierter in der Allgemeinbevölkerung und Patient:innen mit erhöhtem Risiko liegt.

Das Geschlechterverhältnis ist sowohl in den Studien TACKLE und ACTIV-2 als auch im deutschen Versorgungskontext gleichverteilt bei rund jeweils 50% (22). Auch der Anteil der in den Studien TACKLE und ACTIV-2 aktiv rauchenden Studienteilnehmer:innen von 21,1% bzw. 24,2% ist vergleichbar mit dem Anteil der Raucher:innen in Deutschland von 23,8% (23).

Grundsätzlich wurde der mögliche Einfluss von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Region, Ethnie, Zugehörigkeit zur Risikopopulation oder Seropositivität gegenüber SARS-CoV-2 auf die Studienergebnisse anhand von Subgruppenanalysen untersucht. Dabei ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen.

Durch die besondere dynamische Entwicklung der SARS-CoV-2 Erkrankung sowie der präventiven und therapeutischen Maßnahmen ist der aktuelle Kontext der Erkrankung in Deutschland ein anderer als zum Zeitpunkt der Behandlung im Rahmen der Studiendurchführung. Die schnelle Veränderung der Erkrankung ist für ein neues, weitverbreitetes Virus zu erwarten. Mit Blick auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext ist in diesem Zusammenhang primär relevant,

dass die gute Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber den derzeit vorherrschenden Sublinien der Omikron-Variante nach wie vor gegeben ist (24-34) und auf Basis der demografischen Daten von einer ausreichenden Abbildung der deutschen Bevölkerung ausgegangen wird.

Die im Rahmen der Studien TACKLE und ACTIV-2 in beiden Studienarmen angewandte Hintergrundtherapie bestand aus einer individuellen Behandlung gemäß aktuell relevanter Leitlinien und lokaler Standards, die im Studienverlauf jederzeit angepasst werden konnte. Die im Rahmen der Studien TACKLE und ACTIV-2 verabreichte Hintergrundtherapie entspricht damit dem SoC und dem Versorgungskontext in Deutschland. Insgesamt wird für die Studien TACKLE und ACTIV-2 daher von einer robusten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TACKLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ACTIV-2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TACKLE und ACTIV-2 sind doppelblinde, randomisierte Studien. Die Randomisierung wurde jeweils mittels *Interactive Response Technology* (IRT) adäquat durchgeführt. Vor Beginn der Studien wurden jedem Studienzentrum Anleitungen, Anmeldeinformationen und Anweisungen für das IRT zur Verfügung gestellt. Die Gruppenzugehörigkeit erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 zentral und unabhängig. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet. In den

Studienunterlagen konnten zudem keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studien TACKLE und ACTIV-2 auf Studienebene abschließend als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Schwerer klinischer Krankheitsverlauf	Vollständige Genesung	Neue häusliche Infektionen	Hospitalisierung	Lebensqualität	Sicherheit
TACKLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
ACTIV-2	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 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 4-16: Operationalisierung von Mortalität in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Operationalisierung
TACKLE	Gesamtmortalität über 28 Tage bzw. 168 Tage (Responder-Analyse+Ereigniszeitanalyse) Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem mFAS.
ACTIV-2	Gesamtmortalität – Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache über 28 Tage bzw. 168 Tage Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem mFAS.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TACKLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ACTIV-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien TACKLE und ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse in der Studie TACKLE basiert auf allen randomisierten Patient:innen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren (mFAS). In der Studie ACTIV-2 basiert die Analyse auf allen randomisierten Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf, die mindestens eine i. m. Dosis Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo erhalten haben (mFAS). 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 Mortalität ist somit für die beiden Studien TACKLE und ACTIV-2 niedrig.

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 4-18: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N ^b (%)	n/N ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Gesamtmortalität über 28 Tage						
TACKLE	3/410 (0,7)	4/419 (1,0)	0,77 [0,17; 3,38]	0,77 [0,17; 3,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,728
Gesamtmortalität über 168 Tage						
TACKLE	4/399 (1,0)	6/407 (1,5)	0,68 [0,19; 2,39]	0,68 [0,19; 2,42]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,547
<p>a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.</p> <p>b: Patienten, bei denen kein Zeitpunkt angegeben ist, wann das Ereignis oder die Zensierung aufgetreten ist, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität über 28 Tage traten in der Studie TACKLE bei 0,7% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 1,0% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Todesfall auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,77 [0,17; 3,38]; p-Wert: 0,728).

Bei der Betrachtung der Gesamtmortalität über 168 Tage traten bei 1,0% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 1,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Todesfall auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,68 [0,19; 2,39]; p-Wert: 0,547).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod jeglicher Art aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga+SoC		Placebo+SoC		HR [95%-KI] p-Wert ^a
	n/N ^b (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N ^b (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 28 Tage					
TACKLE	3/413 (0,7)	NB [NB; NB]	4/421 (1,0)	NB [NB; NB]	0,77 [0,17; 3,43] 0,729
ACTIV-2	0/33 (0,0)	NB [NB; NB]	0/33 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB] NB
Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 168 Tage					
TACKLE	4/413 (1,0)	NB [NB; NB]	6/421 (1,4)	NB [NB; NB]	0,68 [0,19; 2,40] 0,548
ACTIV-2	0/33 (0,0)	NB [NB; NB]	0/33 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB] NB
<p>a: HR und der zugehörige p-Wert wurden mittels Cox-Model berechnet. In der Studie TACKLE wird das Model stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.</p> <p>b: Patienten, bei denen kein Zeitpunkt angegeben ist, wann der Todesfall oder die Zensierung aufgetreten ist, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Hinsichtlich der Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 28 Tage verstarben in der Studie TACKLE 0,7% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 1,0% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,77 [0,17; 3,43]; p-Wert: 0,729).

Über 168 Tage verstarben 1,0% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 1,4% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,68 [0,19; 2,40]; p-Wert: 0,548). Die mediane Ereigniszeit wurde jeweils nicht erreicht.

In der Studie ACTIV-2 verstarb in den jeweiligen Behandlungsarmen keiner der Patient:innen. Es zeigt sich demzufolge kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Ereigniszeit wurde jeweils nicht erreicht.

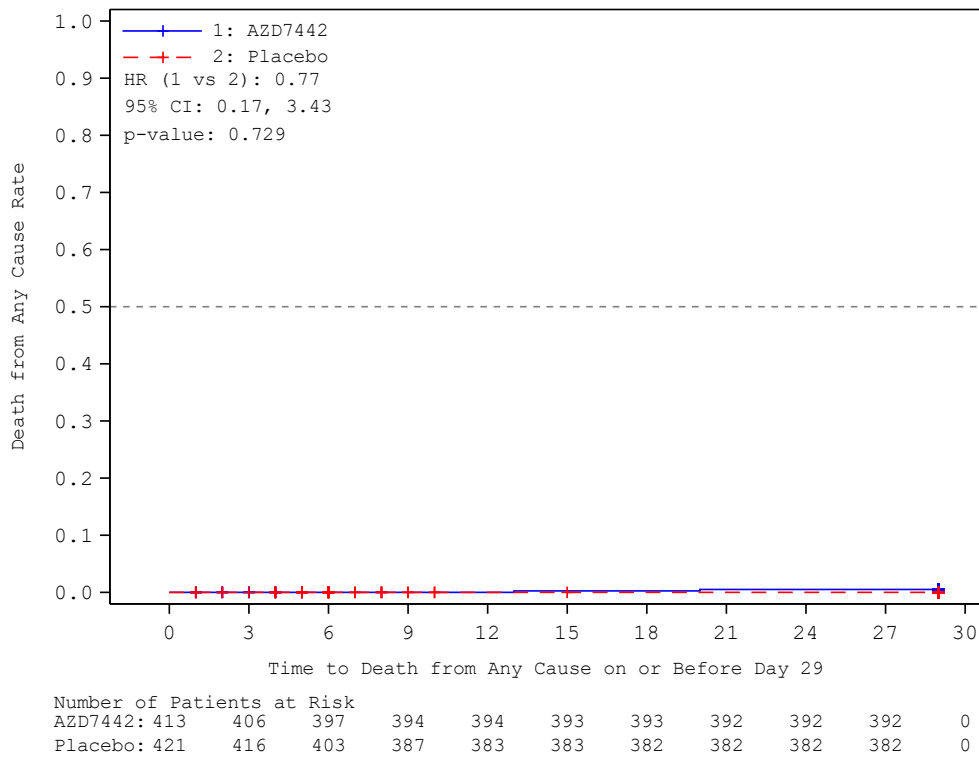


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 28 Tage in der Studie TACKLE

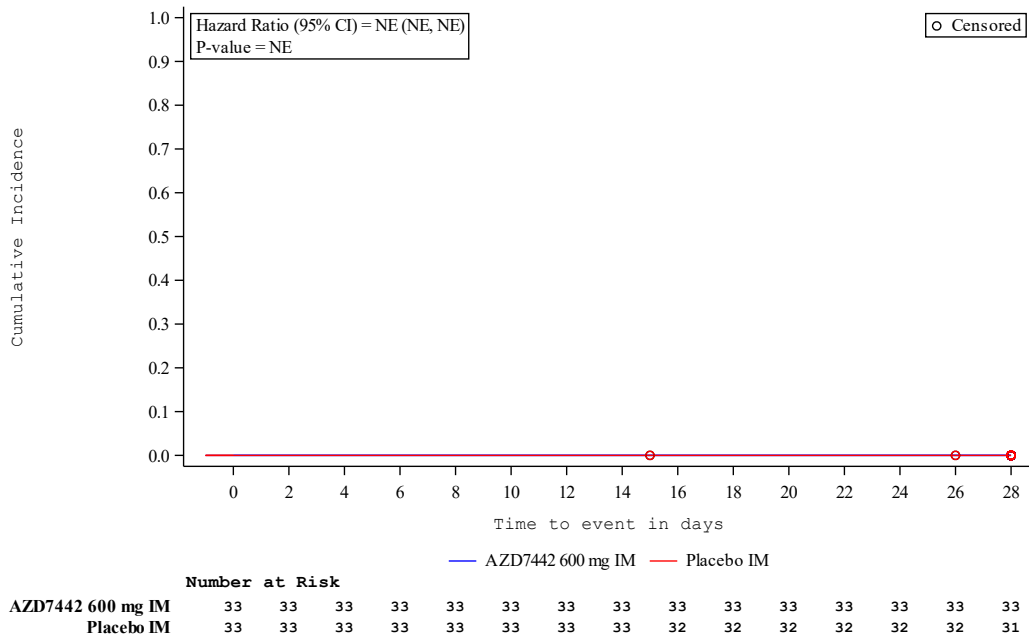


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 28 Tage in der Studie ACTIV-2

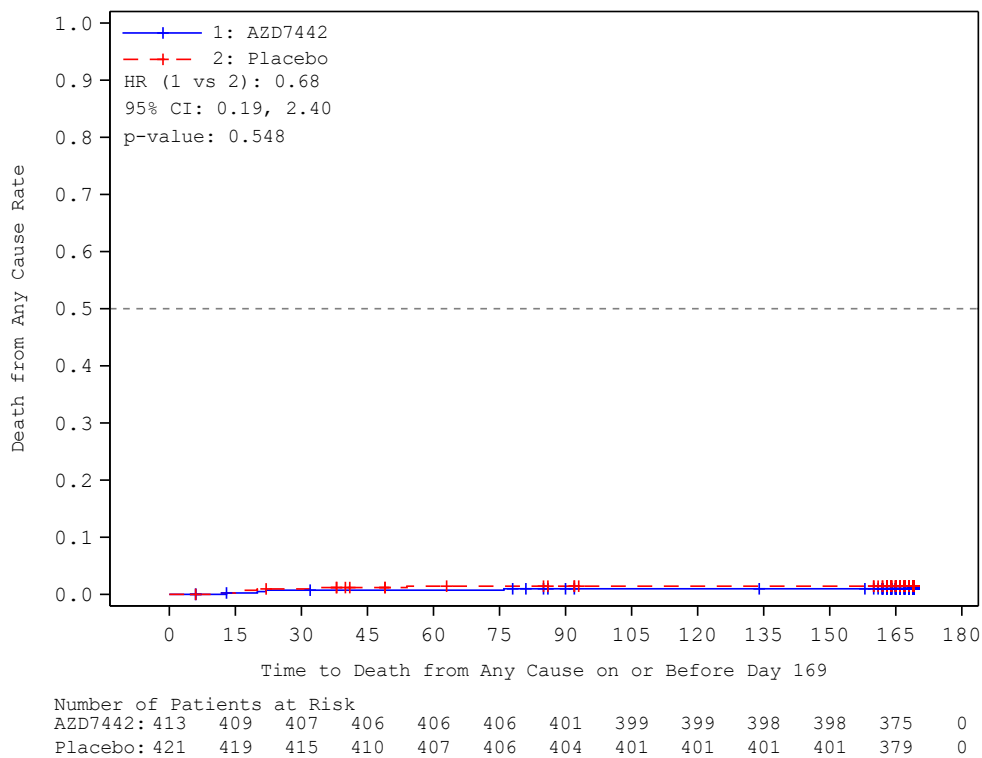


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 168 Tage in der Studie TACKLE

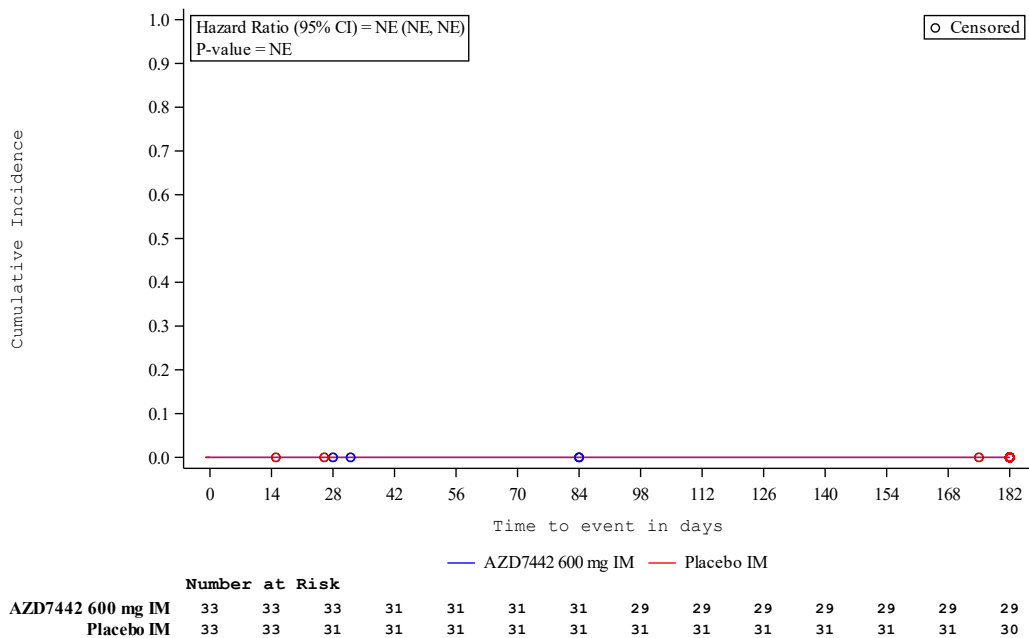


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 168 Tage in der Studie ACTIV-2

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

Aufgrund des teils heterogenen Studiendesigns und Baseline-Charakteristika wird auf eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TACKLE und ACTIV-2 verzichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Schwerer klinischer Krankheitsverlauf – 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 schwerer klinischer Krankheitsverlauf in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Operationalisierung
TACKLE	<p><u>Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage (primärer Endpunkt der Studie TACKLE; Responder-Analyse)</u></p> <p>Der Endpunkt wird erreicht, wenn Tod aus jeglicher Ursache eintritt oder eine schwere COVID-19 vorliegt, d. h. mindestens eines der folgenden Ereignisse vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe+Lungeninfiltrate) • Hypoxämie (SpO₂ <90% in Raumluft und/oder schwere Atemnot) • WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher <p>Zusätzlich zu dem kombinierten Endpunkt werden die Einzelkomponenten Gesamtmortalität und Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 separat berichtet^a.</p> <p><u>Zeit bis zu einer schweren COVID-19 über 28 Tage</u></p> <p>Der Endpunkt ist definiert als die Zeit bis zu einer schweren COVID-19 (Definition: siehe oben) über 28 Tage.</p> <p><u>Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome</u></p> <p>Während der ersten 28 Tage der Studie werden die Patient:innen gebeten, ihre COVID-19-Symptome und ihre Körpertemperatur in einem Symptomtagebuch zu melden, um alle 24 Stunden eine Selbsteinschätzung zu gewährleisten. Jedes Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet (0: Nicht erfahren; 1: Mild; 2: Moderat; 3: Schwer; 4: Krankenhausaufenthalt). In dem Tagebuch werden die Patient:innen aufgefordert, über Folgendes zu berichten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurzatmigkeit • Schwierigkeiten beim Atmen • Schüttelfrost • Husten • Müdigkeit

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelschmerzen • Körperliche Schmerzen • Kopfschmerzen • Verlust des Geschmackssinns • Verlust des Geruchsinns • Halsschmerzen • Verstopfte Nase • Laufende Nase • Übelkeit • Erbrechen • Diarrhoe <p><u>Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome über 28 Tage</u></p> <p>Die Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome ist definiert als Verschlechterung um ≥ 1 auf der von den Patient:innen berichteten Schweregradskala.</p> <p><u>Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz über 28 Tage</u></p> <p>Eine Ateminsuffizienz ist definiert als Bedarf an mechanischer Beatmung, ECMO, nicht-invasiver Beatmung oder Sauerstoffzufuhr über eine <i>High-Flow</i>-Nasenanüle.</p> <p><u>Dauer des Fiebers ab dem Datum des Fieberbeginns über 28 Tage</u></p> <p>Die Dauer des Fiebers ist definiert als der letzte Tag im Symptomtagebuch, an dem eine Körpertemperatur von mehr als 37,8°C gemessen oder ein potenziell fiebersenkendes Medikament wie Paracetamol oder Ibuprofen eingenommen wurde.</p> <p>Die Analysen der Endpunkte basieren auf dem mFAS.</p>
ACTIV-2	<p><u>Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome über 28 Tage</u></p> <p>Die Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome ist definiert als Verschlechterung um ≥ 1 auf der von den Patient:innen berichteten Schweregradskala.</p> <p><u>Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome über die Zeit</u></p> <p>Während der ersten 28 Tage der Studie werden die Patient:innen gebeten, ihre COVID-19-Symptome und ihre Körpertemperatur in einem Symptomtagebuch zu melden, um alle 24 Stunden eine Selbsteinschätzung zu gewährleisten. Jedes Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet (0: Nicht vorhanden; 1: Mild; 2: Moderat; 3: Schwer). In dem Tagebuch werden die Patient:innen aufgefordert, über Folgendes zu berichten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Husten • Kurzatmigkeit • Halsschmerzen • Muskelschmerzen • Müdigkeit • Kopfschmerzen • Schüttelfrost • Verstopfte Nase • Laufende Nase • Übelkeit

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Erbrechen • Diarrhoe <p>Der COVID-19-Schweregrad ist definiert als die patientenindividuelle AUC des Gesamtsymptom-Scores von Studienbeginn über 28 Tage. Für Patient:innen, die noch leben und am oder vor dem 28. Tag der Studie nie hospitalisiert werden mussten, ist der Gesamtsymptom-Score für den jeweiligen Tag definiert als die Summe der Werte der Einzel-Symptome für diesen Tag. Hospitalisierte Patient:innen, die zu Tag 28 nicht mehr hospitalisiert sind, bekommen den Score 40 zugewiesen, hospitalisierte Patient:innen, die zu Tag 28 weiterhin hospitalisiert sind, den Score 41 und verstorbene Patient:innen den Score 42.</p> <p>Die Analysen der Endpunkte basieren auf dem mFAS.</p>
<p>a: Die Darstellung der Einzelkomponente Tod jeglicher Art 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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerer klinischer Krankheitsverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TACKLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ACTIV-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien TACKLE und ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse in der Studie TACKLE basiert auf allen randomisierten Patient:innen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren (mFAS). In der Studie ACTIV-2 basiert die Analyse auf allen randomisierten Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf, die mindestens eine i. m. Dosis Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo erhalten haben (mFAS). 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 schwerer klinischer Krankheitsverlauf ist somit für die beiden Studien TACKLE und ACTIV-2 niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt schwerer klinischer Krankheitsverlauf 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 schwere COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N ^b (%)	n/N ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage^c						
TACKLE	18/410 (4,4)	37/419 (8,8)	0,50 [0,29; 0,86]	0,47 [0,27; 0,85]	0,04 [0,01; 0,08]	0,012
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 über 28 Tage						
TACKLE	16/410 (3,9)	37/419 (8,8)	0,44 [0,25; 0,78]	0,42 [0,23; 0,77]	0,05 [0,02; 0,08]	0,005
<p>a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.</p> <p>b: Patienten, bei denen kein Zeitpunkt angegeben ist, wann der Todesfall oder die Zensierung aufgetreten ist, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>c: Die Darstellung der Einzelkomponente Tod jeglicher Art erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage trat in der Studie TACKLE bei 4,4% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 8,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,50 [0,29; 0,86]; p-Wert: 0,012).

Bei der Einzelkomponente schwere COVID-19 über 28 Tage wiesen 3,9% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 8,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,44 [0,25; 0,78]; p-Wert: 0,005).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zur schweren COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga+SoC		Placebo+SoC		HR [95%%-KI] p-Wert ^a
	n/N ^b (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N ^b (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zu einer schweren COVID-19 über 28 Tage					
TACKLE	16/413 (3,9)	NB [NB; NB]	37/421 (8,8)	NB [NB; NB]	0,43 [0,24; 0,78] 0,005
<p>a: HR und der zugehörige p-Wert wurden mittels Cox-Model stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.</p> <p>b: Patienten, bei denen kein Zeitpunkt angegeben ist, wann der Todesfall oder die Zensierung aufgetreten ist, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Hinsichtlich der Zeit bis zu einer schweren COVID-19 über 28 Tage trat in der Studie TACKLE bei 3,9% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 8,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (HR [95%-KI]: 0,43 [0,24; 0,78]; p-Wert: 0,005). Die mediane Ereigniszeit wurde jeweils nicht erreicht.

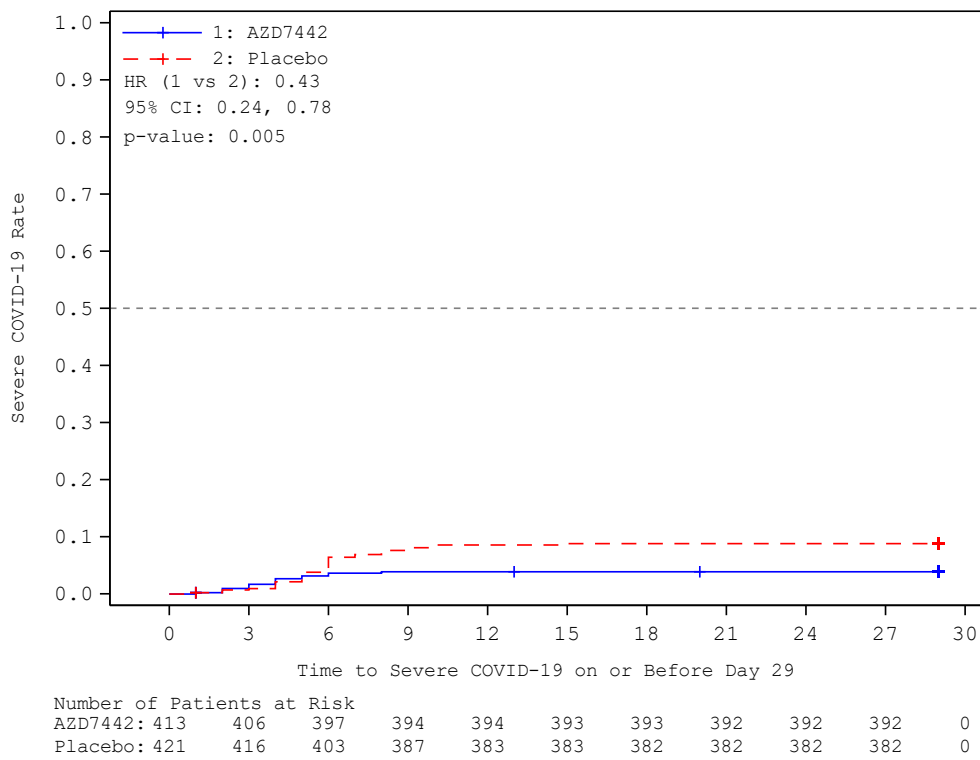


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer schweren COVID-19 über 28 Tage in der Studie TACKLE

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
Kurzatmigkeit								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	0,47 (0,824)	-	325	0,44 (0,798)	-	-
	Tag 3	363	0,37 (0,734)	-0,12 (0,033)	375	0,32 (0,705)	-0,15 (0,032)	0,03 [-0,06; 0,11] 0,537
	Tag 6	333	0,24 (0,634)	-0,22 (0,033)	333	0,29 (0,675)	-0,17 (0,033)	-0,05 [-0,14; 0,03] 0,233
	Tag 15	305	0,17 (0,533)	-0,29 (0,035)	300	0,09 (0,383)	-0,39 (0,035)	0,10 [0,01; 0,19] 0,036 SMD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]
	Tag 29	250	0,10 (0,368)	-0,36 (0,035)	245	0,08 (0,323)	-0,41 (0,035)	0,05 [-0,04; 0,14] 0,311
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,01; 0,06] 0,107
Schwierigkeiten beim Atmen								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	0,35 (0,747)	-	325	0,33 (0,725)	-	-

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Tag 3	363	0,32 (0,671)	-0,03 (0,031)	375	0,30 (0,699)	-0,07 (0,031)	0,04 [-0,04; 0,12] 0,307
	Tag 6	333	0,24 (0,604)	-0,12 (0,032)	333	0,29 (0,699)	-0,04 (0,032)	-0,08 [-0,17; 0,00] 0,050
	Tag 15	305	0,14 (0,487)	-0,18 (0,033)	300	0,12 (0,439)	-0,25 (0,033)	0,07 [-0,02; 0,16] 0,116
	Tag 29	250	0,07 (0,334)	-0,26 (0,034)	245	0,05 (0,274)	-0,30 (0,034)	0,05 [-0,04; 0,14] 0,294
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,05] 0,260
Schüttelfrost								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	0,80 (0,970)	-	325	0,75 (0,896)	-	-
	Tag 3	362	0,35 (0,702)	-0,41 (0,025)	375	0,33 (0,644)	-0,46 (0,024)	0,05 [-0,01; 0,12] 0,129
	Tag 6	333	0,11 (0,414)	-0,68 (0,025)	333	0,21 (0,563)	-0,58 (0,025)	-0,11 [-0,17; -0,04] 0,002 SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,19; -0,04]

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Tag 15	305	0,04 (0,240)	-0,75 (0,027)	300	0,04 (0,262)	-0,75 (0,027)	0,00 [-0,07; 0,07] 0,974
	Tag 29	250	0,02 (0,199)	-0,76 (0,028)	245	0,02 (0,179)	-0,78 (0,028)	0,02 [-0,05; 0,10] 0,527
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,03; 0,01] 0,477
Husten								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	1,15 (0,851)	-	325	1,09 (0,777)	-	-
	Tag 3	363	1,02 (0,824)	-0,15 (0,041)	375	1,04 (0,839)	-0,12 (0,040)	-0,04 [-0,14; 0,07] 0,488
	Tag 6	333	0,83 (0,845)	-0,37 (0,042)	333	0,90 (0,874)	-0,22 (0,042)	-0,15 [-0,26; -0,04] 0,007 SMD [95%-KI]: -0,18 [-0,32; -0,05]
	Tag 15	305	0,40 (0,661)	-0,80 (0,043)	300	0,40 (0,628)	-0,75 (0,043)	-0,05 [-0,16; 0,07] 0,430
	Tag 29	250	0,23 (0,525)	-0,94 (0,044)	245	0,19 (0,431)	-0,96 (0,044)	0,02 [-0,09; 0,14] 0,684

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,10; -0,01] 0,024 SMD [95%-KI]: -0,07 [-0,12; -0,01]
Müdigkeit								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	1,39 (1,035)	-	325	1,36 (1,016)	-	-
	Tag 3	363	1,02 (0,984)	-0,41 (0,047)	375	1,09 (0,981)	-0,35 (0,046)	-0,06 [-0,18; 0,06] 0,332
	Tag 6	333	0,82 (0,935)	-0,62 (0,047)	333	0,85 (0,951)	-0,58 (0,047)	-0,04 [-0,17; 0,08] 0,512
	Tag 15	305	0,39 (0,695)	-1,07 (0,049)	300	0,39 (0,688)	-1,05 (0,050)	-0,01 [-0,14; 0,12] 0,845
	Tag 29	250	0,28 (0,594)	-1,15 (0,050)	245	0,31 (0,607)	-1,16 (0,050)	0,00 [-0,13; 0,13] 0,990
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,08; 0,02] 0,249
Muskelschmerzen								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	1,15 (1,025)	-	325	1,13 (0,983)	-	-

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Tag 3	363	0,63 (0,865)	-0,55 (0,039)	375	0,65 (0,876)	-0,49 (0,038)	-0,05 [-0,15; 0,05] 0,290
	Tag 6	333	0,40 (0,757)	-0,77 (0,039)	333	0,44 (0,806)	-0,72 (0,039)	-0,05 [-0,15; 0,06] 0,363
	Tag 15	305	0,17 (0,525)	-1,01 (0,041)	300	0,21 (0,540)	-0,97 (0,041)	-0,03 [-0,14; 0,07] 0,529
	Tag 29	250	0,11 (0,391)	-1,07 (0,042)	245	0,17 (0,474)	-0,95 (0,042)	-0,12 [-0,23; -0,01] 0,034 SMD [95%-KI]: -0,12 [-0,23; -0,01]
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,09; -0,01] 0,019 SMD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; -0,01]
Körperliche Schmerzen								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	1,13 (1,058)	-	325	1,02 (0,949)	-	-
	Tag 3	363	0,64 (0,898)	-0,50 (0,039)	375	0,66 (0,869)	-0,41 (0,038)	-0,08 [-0,18; 0,02] 0,108

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Tag 6	333	0,42 (0,767)	-0,72 (0,040)	332	0,42 (0,795)	-0,66 (0,040)	-0,06 [-0,16; 0,05] 0,269
	Tag 15	305	0,20 (0,566)	-0,93 (0,041)	300	0,17 (0,476)	-0,96 (0,042)	0,03 [-0,08; 0,14] 0,642
	Tag 29	250	0,13 (0,460)	-0,98 (0,042)	245	0,13 (0,443)	-0,95 (0,042)	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,617
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,06; 0,02] 0,341
Kopfschmerzen								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	1,10 (0,985)	-	325	1,09 (0,969)	-	-
	Tag 3	363	0,60 (0,809)	-0,49 (0,038)	375	0,62 (0,822)	-0,51 (0,037)	0,02 [-0,08; 0,12] 0,667
	Tag 6	333	0,47 (0,797)	-0,65 (0,038)	333	0,48 (0,722)	-0,64 (0,038)	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,858
	Tag 15	305	0,23 (0,586)	-0,89 (0,040)	300	0,24 (0,555)	-0,89 (0,040)	0,01 [-0,10; 0,11] 0,897
	Tag 29	250	0,11 (0,374)	-1,01 (0,042)	245	0,16 (0,462)	-0,96 (0,041)	-0,05 [-0,16; 0,07] 0,423

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,02; 0,05] 0,381
Verlust des Geschmackssinns								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	0,62 (0,958)	-	325	0,65 (0,956)	-	-
	Tag 3	363	0,49 (0,826)	-0,14 (0,038)	375	0,54 (0,864)	-0,14 (0,037)	0,00 [-0,10; 0,10] 0,984
	Tag 6	333	0,42 (0,809)	-0,22 (0,038)	333	0,44 (0,814)	-0,23 (0,038)	0,01 [-0,09; 0,11] 0,874
	Tag 15	305	0,19 (0,559)	-0,46 (0,040)	300	0,15 (0,456)	-0,52 (0,040)	0,06 [-0,05; 0,16] 0,267
	Tag 29	250	0,11 (0,434)	-0,52 (0,040)	245	0,05 (0,267)	-0,60 (0,040)	0,09 [-0,02; 0,19] 0,096
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [-0,01; 0,08] 0,127
Verlust des Geruchsinns								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	0,69 (1,009)	-	325	0,70 (1,003)	-	-
	Tag 3	363	0,59 (0,892)	-0,15 (0,041)	375	0,65 (0,938)	-0,11 (0,040)	-0,04 [-0,15; 0,06] 0,407

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Tag 6	333	0,46 (0,830)	-0,28 (0,041)	333	0,50 (0,849)	-0,26 (0,041)	-0,02 [-0,13; 0,09] 0,732
	Tag 15	305	0,22 (0,608)	-0,52 (0,043)	300	0,18 (0,494)	-0,57 (0,043)	0,04 [-0,07; 0,16] 0,431
	Tag 29	250	0,16 (0,541)	-0,55 (0,043)	245	0,07 (0,293)	-0,70 (0,043)	0,15 [0,04; 0,26] 0,010 SMD [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,26]
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [-0,01; 0,09] 0,142
Halsschmerzen								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	308	0,60 (0,794)	-	325	0,62 (0,828)	-	-
	Tag 3	363	0,38 (0,693)	-0,24 (0,028)	375	0,33 (0,647)	-0,33 (0,028)	0,09 [0,02; 0,17] 0,015 SMD [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,20]
	Tag 6	333	0,26 (0,620)	-0,42 (0,029)	333	0,20 (0,523)	-0,45 (0,029)	0,04 [-0,04; 0,11] 0,347

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Tag 15	305	0,11 (0,414)	-0,53 (0,030)	300	0,09 (0,340)	-0,56 (0,030)	0,03 [-0,05; 0,11] 0,533
	Tag 29	250	0,05 (0,299)	-0,60 (0,031)	245	0,10 (0,353)	-0,55 (0,031)	-0,05 [-0,13; 0,03] 0,227
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,05] 0,210
Verstopfte Nase								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	0,77 (0,870)	-	325	0,73 (0,854)	-	-
	Tag 3	363	0,54 (0,751)	-0,23 (0,032)	375	0,50 (0,745)	-0,30 (0,031)	0,08 [-0,01; 0,16] 0,070
	Tag 6	333	0,40 (0,667)	-0,35 (0,032)	333	0,39 (0,674)	-0,41 (0,032)	0,05 [-0,03; 0,14] 0,235
	Tag 15	305	0,16 (0,444)	-0,60 (0,034)	300	0,14 (0,406)	-0,63 (0,034)	0,03 [-0,06; 0,12] 0,532
	Tag 29	250	0,07 (0,282)	-0,65 (0,035)	245	0,09 (0,346)	-0,68 (0,034)	0,03 [-0,06; 0,12] 0,489
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,05] 0,240

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
Laufende Nase								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	308	0,63 (0,783)	-	325	0,62 (0,755)	-	-
	Tag 3	363	0,43 (0,683)	-0,21 (0,028)	375	0,37 (0,606)	-0,31 (0,027)	0,10 [0,03; 0,17] 0,008 SMD [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,22]
	Tag 6	333	0,30 (0,565)	-0,38 (0,028)	333	0,29 (0,578)	-0,38 (0,028)	0,00 [-0,07; 0,08] 0,981
	Tag 15	305	0,16 (0,415)	-0,50 (0,030)	300	0,13 (0,383)	-0,53 (0,030)	0,02 [-0,06; 0,10] 0,558
	Tag 29	250	0,09 (0,336)	-0,56 (0,030)	245	0,10 (0,353)	-0,55 (0,030)	0,00 [-0,08; 0,08] 0,967
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,02; 0,04] 0,513
	Übelkeit							
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	0,44 (0,777)	-	325	0,40 (0,693)	-	-

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Tag 3	363	0,32 (0,699)	-0,08 (0,024)	375	0,27 (0,625)	-0,16 (0,023)	0,08 [0,02; 0,14] 0,013 SMD [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,19]
	Tag 6	333	0,18 (0,511)	-0,23 (0,024)	333	0,24 (0,602)	-0,20 (0,024)	-0,03 [-0,10; 0,03] 0,316
	Tag 15	305	0,05 (0,316)	-0,38 (0,026)	300	0,05 (0,291)	-0,40 (0,026)	0,01 [-0,05; 0,08] 0,692
	Tag 29	250	0,01 (0,109)	-0,42 (0,026)	245	0,03 (0,229)	-0,41 (0,026)	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,739
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,04; 0,01] 0,287
Erbrechen								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	0,16 (0,554)	-	325	0,08 (0,372)	-	-
	Tag 3	363	0,06 (0,305)	-0,05 (0,012)	375	0,04 (0,261)	-0,07 (0,011)	0,02 [-0,01; 0,05] 0,306
	Tag 6	333	0,03 (0,237)	-0,08 (0,012)	333	0,03 (0,225)	-0,08 (0,012)	0,00 [-0,03; 0,03] 0,988

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
	Tag 15	305	0,01 (0,140)	-0,11 (0,013)	300	0,01 (0,115)	-0,11 (0,013)	0,01 [-0,03; 0,04] 0,749
	Tag 29	250	0,00 (0,000)	-0,13 (0,013)	245	0,00 (0,000)	-0,12 (0,013)	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,678
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,01; 0,01] 0,520
Diarrhoe								
TACKLE	Baseline (Tag 1)	309	0,43 (0,773)	-	325	0,38 (0,696)	-	-
	Tag 3	362	0,30 (0,635)	-0,09 (0,024)	375	0,29 (0,609)	-0,12 (0,024)	0,03 [-0,03; 0,10] 0,330
	Tag 6	333	0,21 (0,554)	-0,20 (0,025)	333	0,19 (0,500)	-0,23 (0,025)	0,03 [-0,03; 0,10] 0,355
	Tag 15	305	0,08 (0,345)	-0,33 (0,026)	300	0,07 (0,314)	-0,33 (0,026)	0,00 [-0,07; 0,07] 0,914
	Tag 29	250	0,02 (0,189)	-0,36 (0,027)	245	0,01 (0,110)	-0,37 (0,027)	0,00 [-0,07; 0,08] 0,921
	Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,02; 0,02] 0,884

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

Endpunkt Studie	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
		N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE) ^b	
<p>a: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Wert zu Studienbeginn, Behandlungsgruppe sowie die beiden Stratifizierungsvariablen als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben.</p> <p>b: Eine negative Veränderung entspricht einer Reduktion der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Für das Symptom Husten zeigt sich in der Studie TACKLE hinsichtlich der mittleren Differenz der LS Mean von Tag 1 bis Tag 29 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,10; -0,01]; p-Wert: 0,024). In der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe wiesen ab Tag 8 über 50% der Patient:innen keine Symptome eines Hustens auf, in der Placebo+SoC-Gruppe traf dies ab Tag 11 zu.

Für das Symptom Muskelschmerzen zeigt sich hinsichtlich der mittleren Differenz der LS Mean von Tag 1 bis Tag 29 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; -0,01]; p-Wert: 0,018). In beiden Behandlungsgruppen wiesen ab Tag 3 über 50% der Patient:innen keine Symptome von Muskelschmerzen auf.

Für die weiteren Symptome zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der mittleren Differenz der LS Mean bis Tag 29.

In den folgenden Abbildungen wird die Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome im Studienverlauf dargestellt.

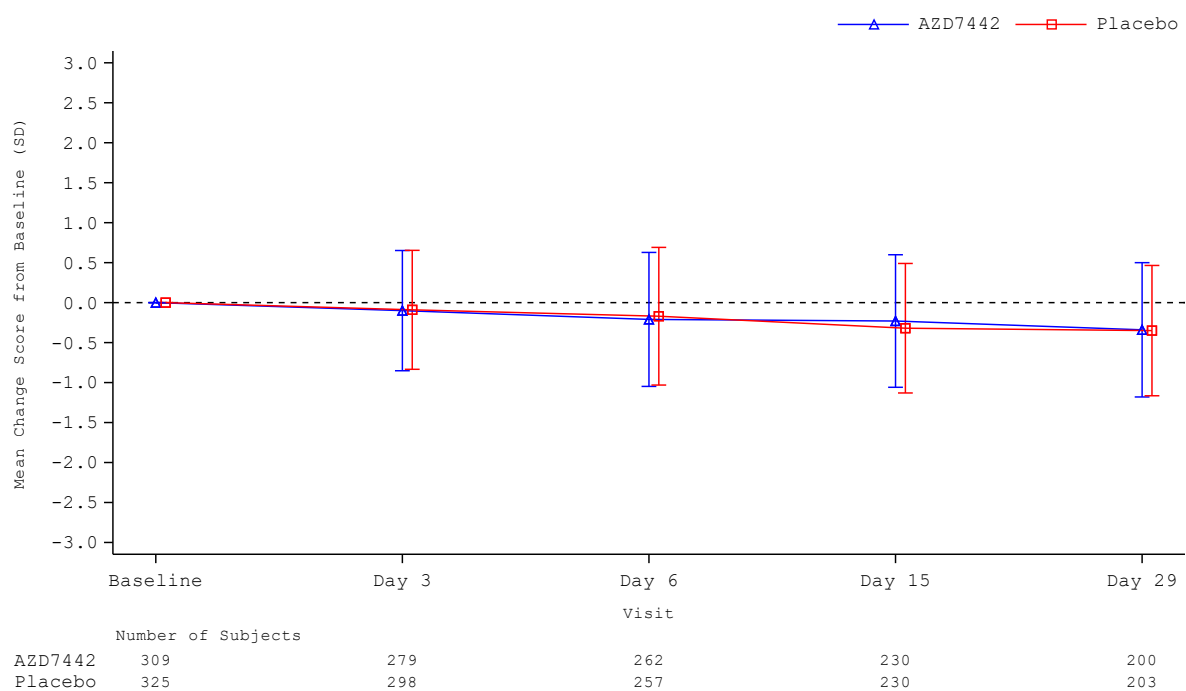


Abbildung 4-7: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Kurzatmigkeit

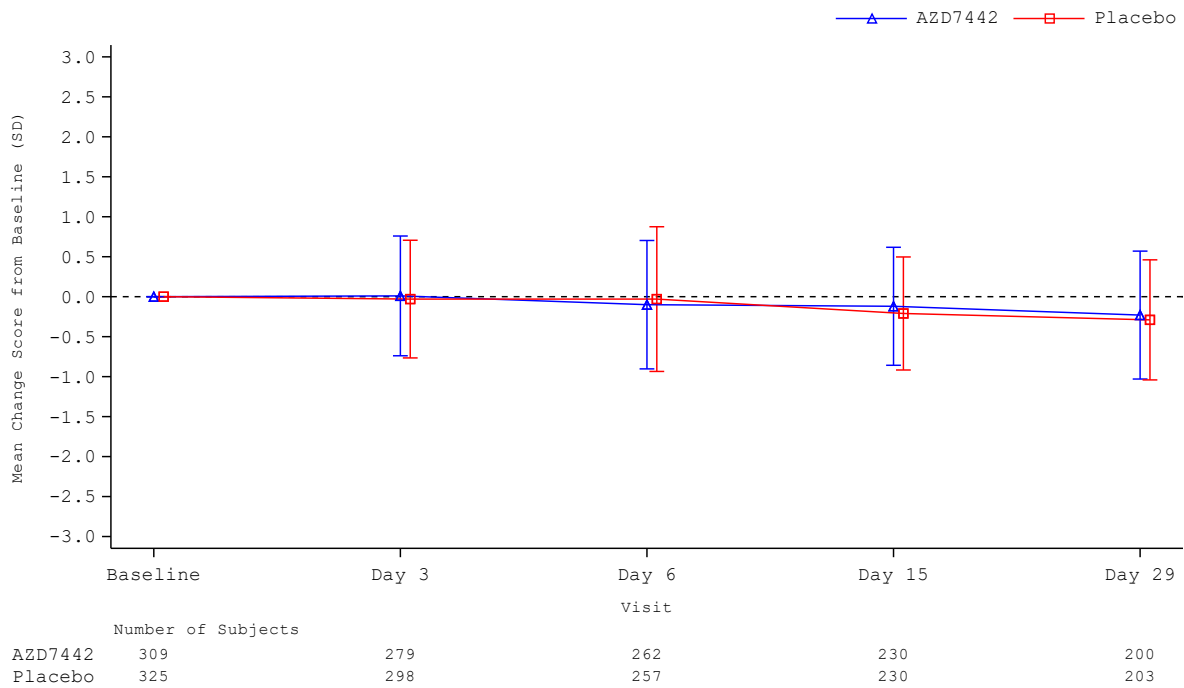


Abbildung 4-8: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Schwierigkeiten beim Atmen

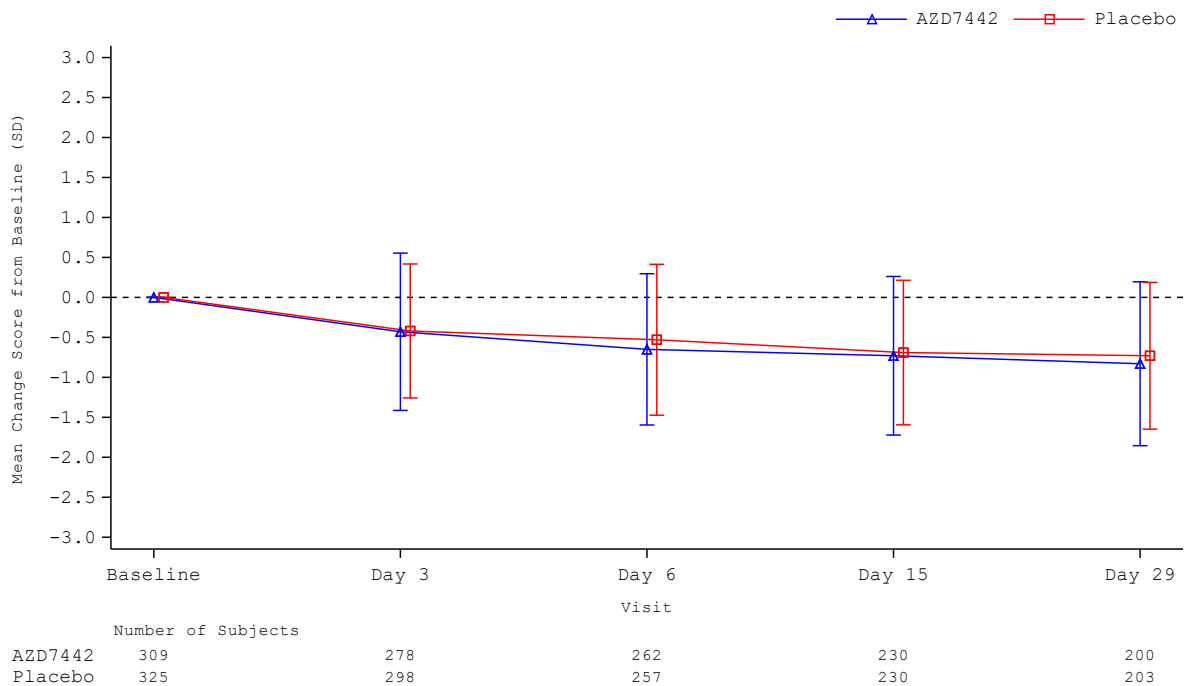


Abbildung 4-9: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Schüttelfrost

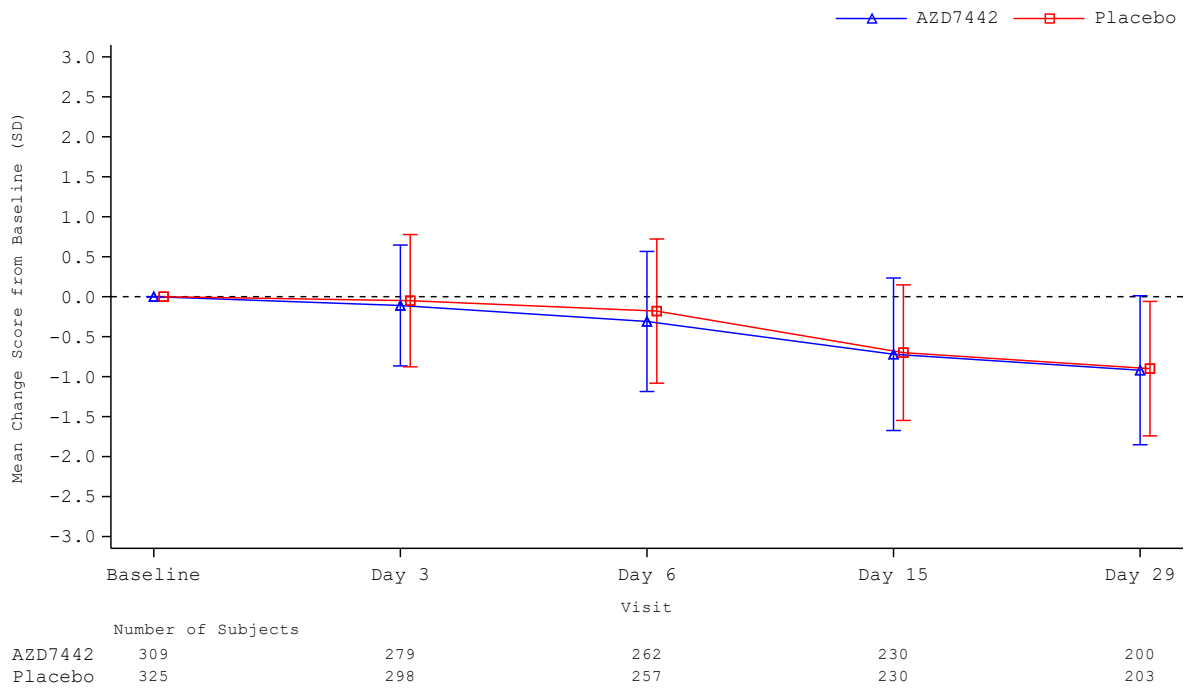


Abbildung 4-10: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Husten

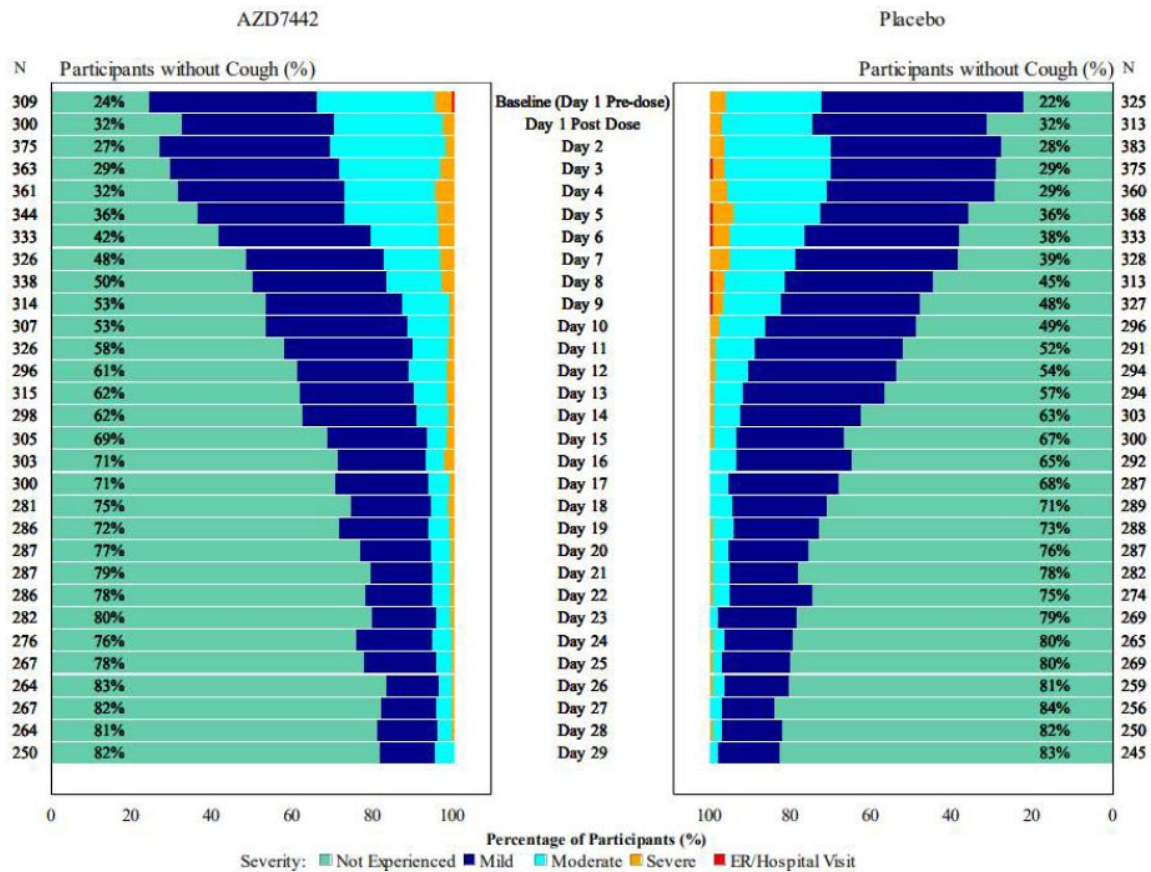


Abbildung 4-11: Tornado-Plot für das COVID-19-Symptom Husten in der Studie TACKLE

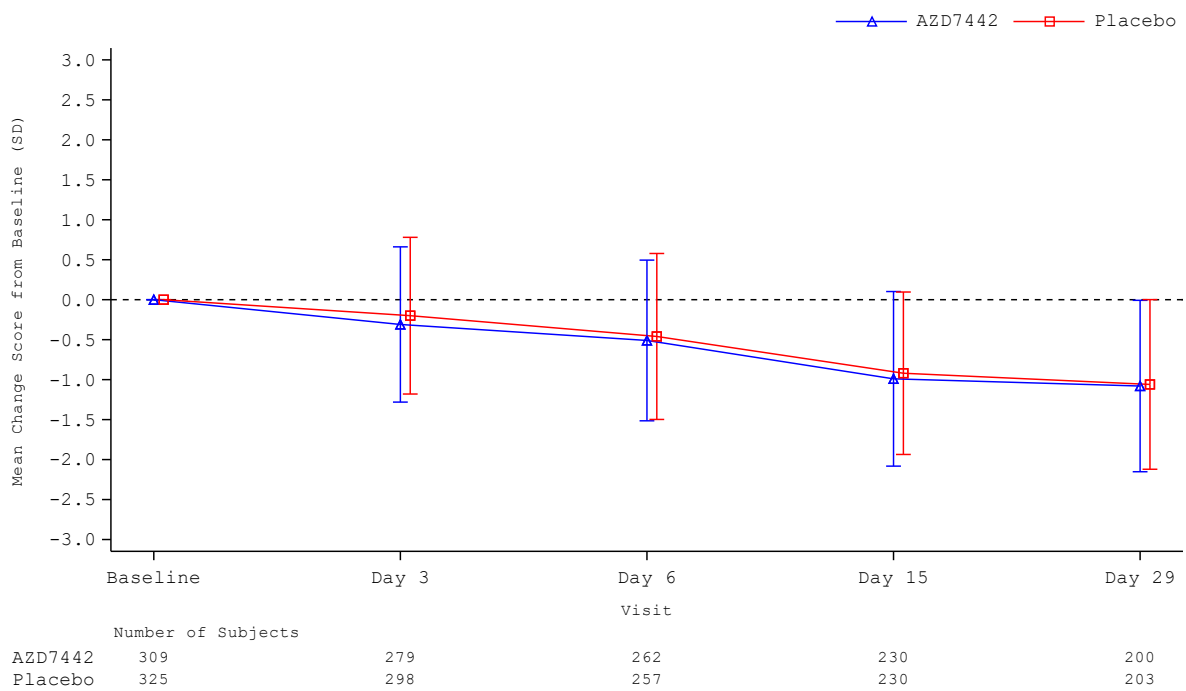


Abbildung 4-12: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Müdigkeit

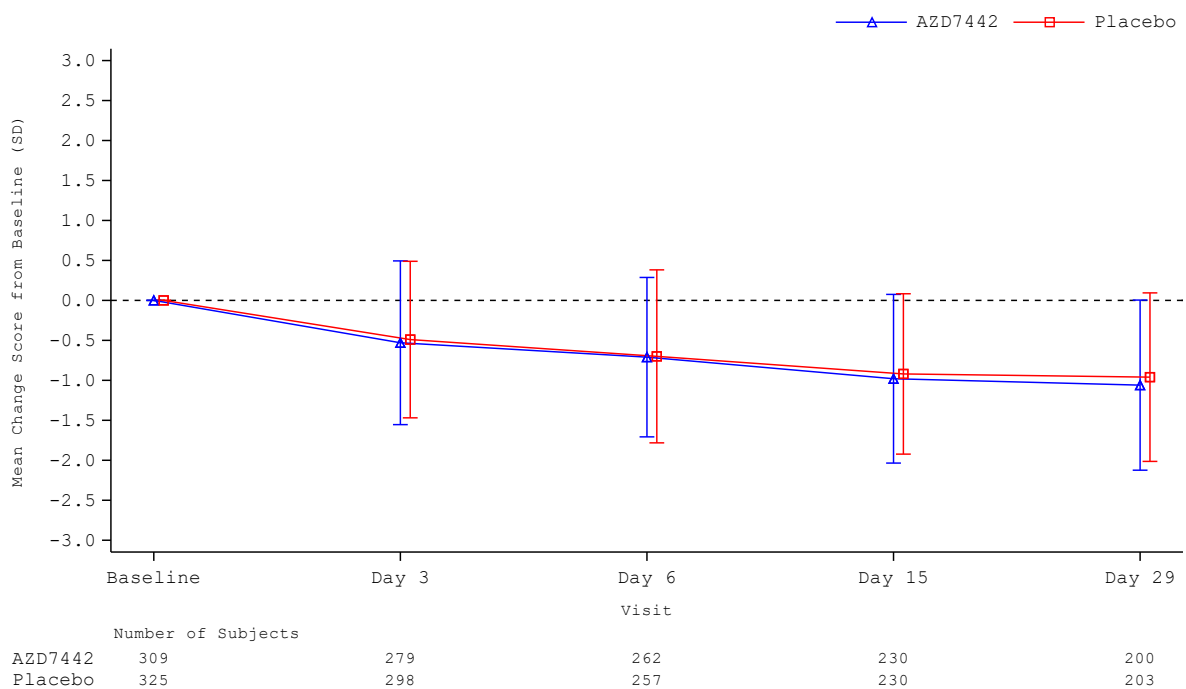


Abbildung 4-13: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Muskelschmerzen

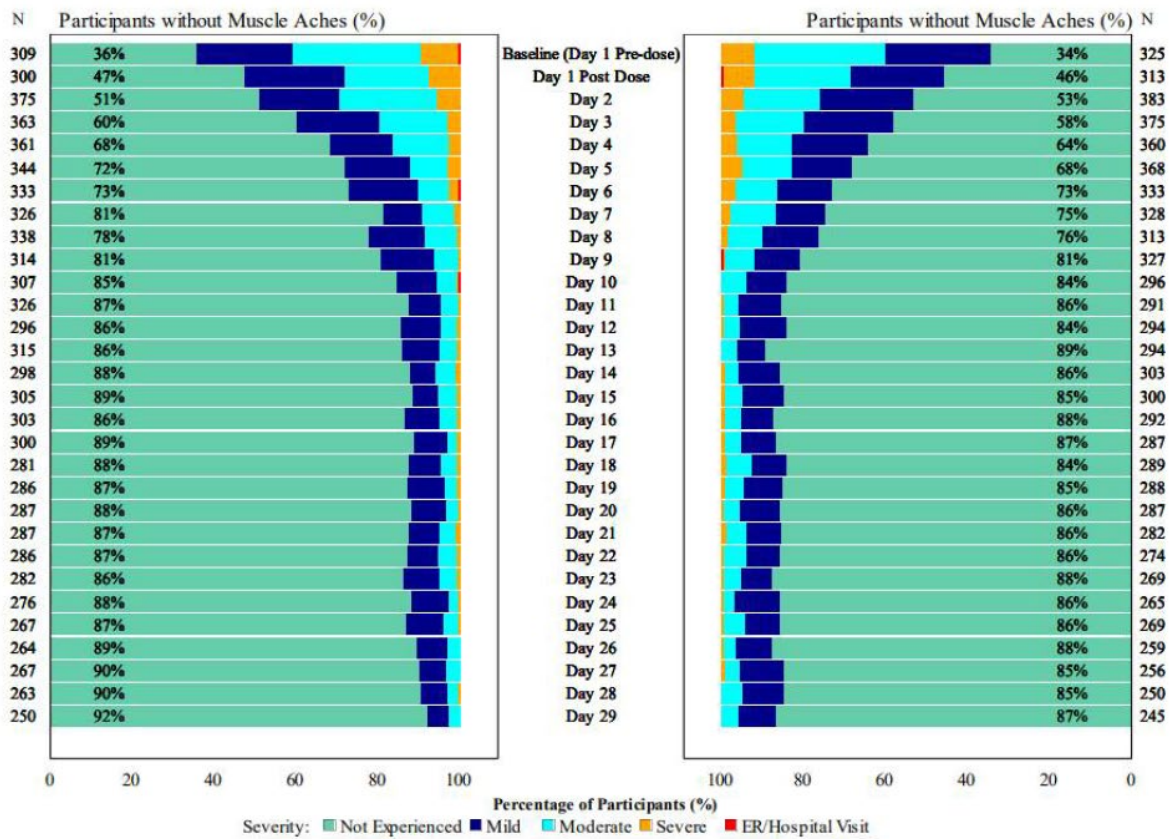


Abbildung 4-14: Tornado-Plot für das COVID-19-Symptom Muskelschmerzen in der Studie TACKLE

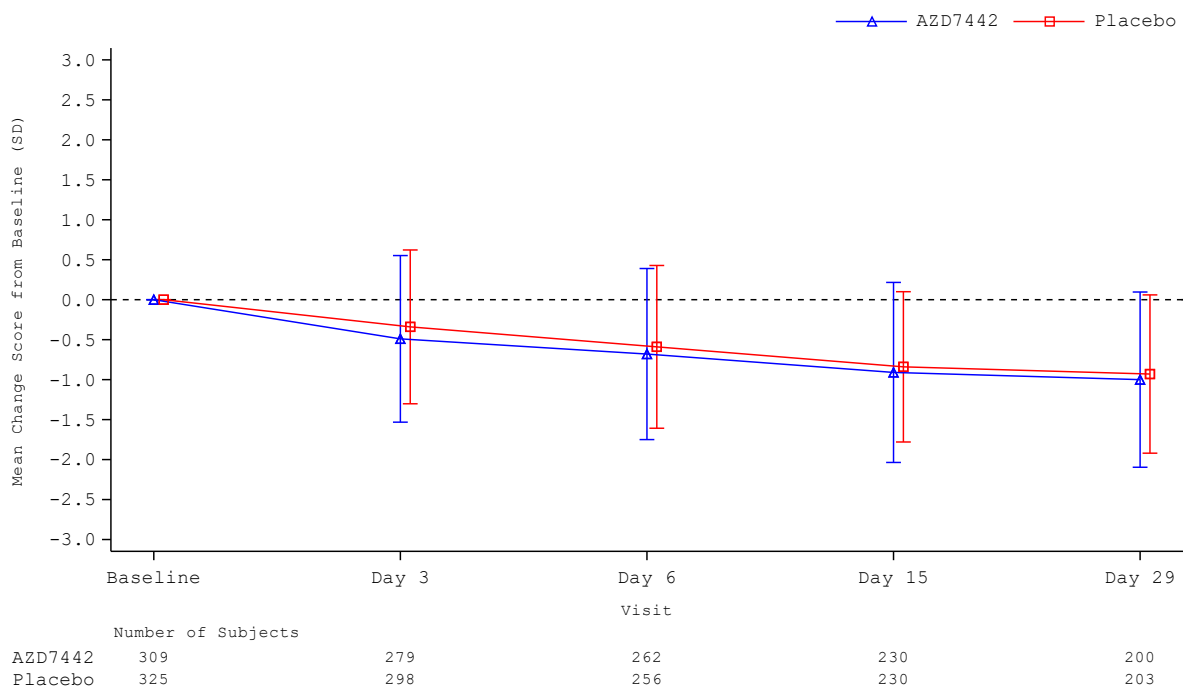


Abbildung 4-15: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Körperliche Schmerzen

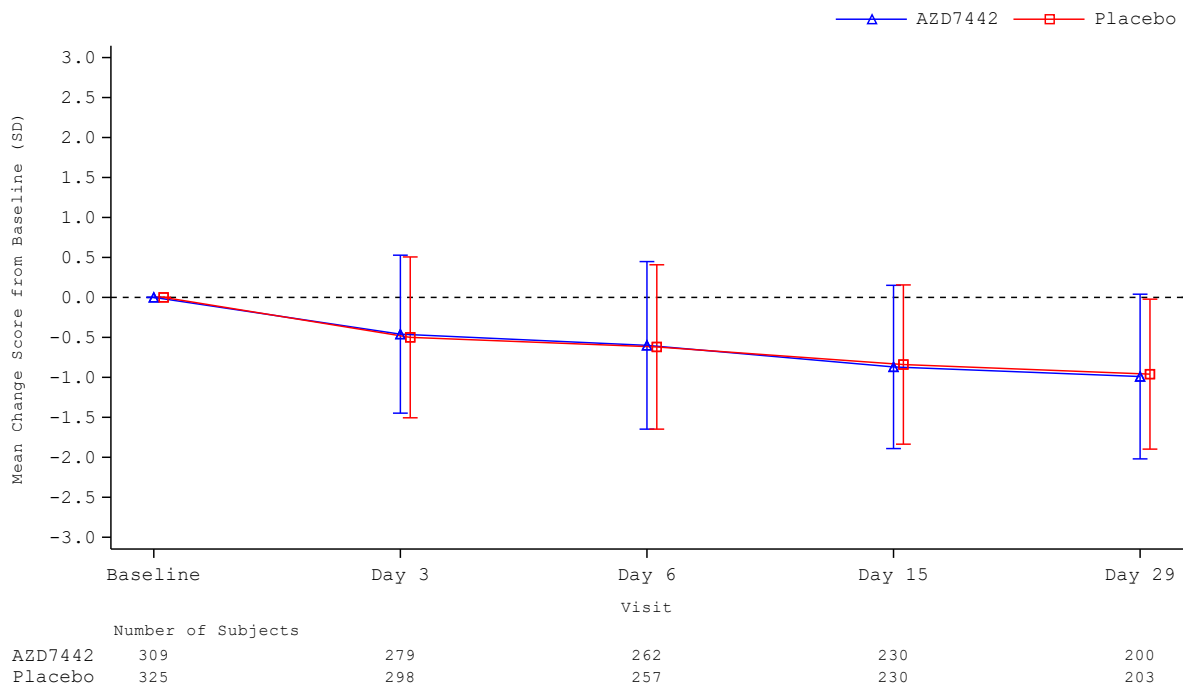


Abbildung 4-16: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Kopfschmerzen

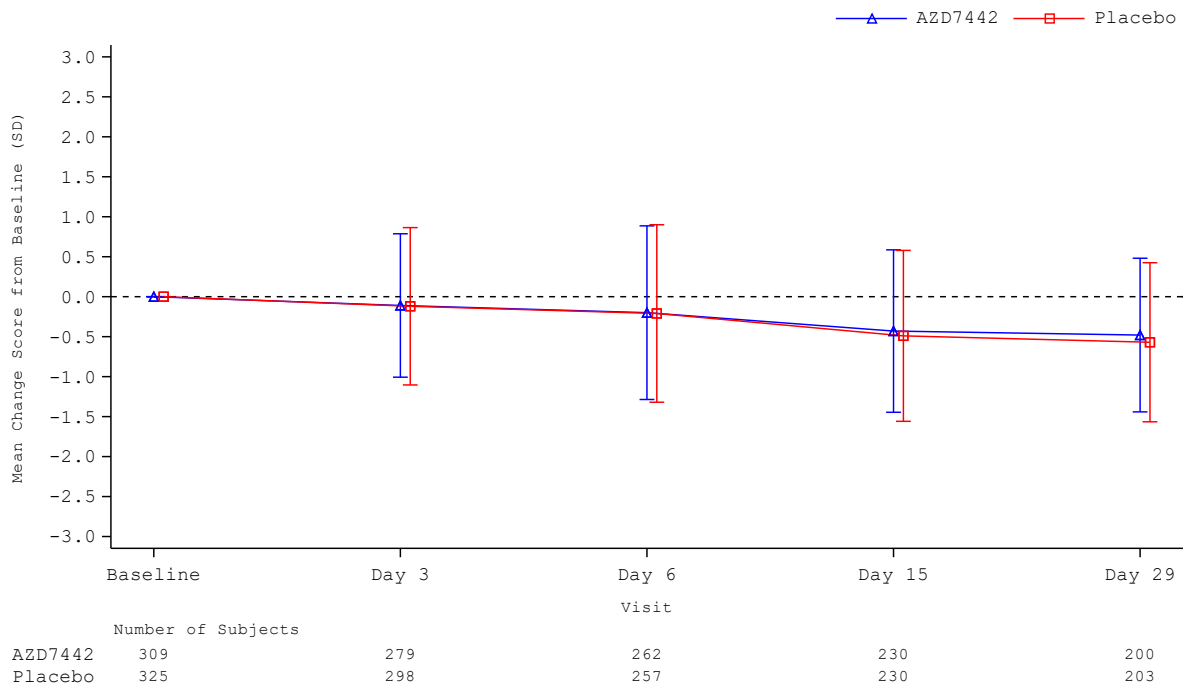


Abbildung 4-17: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Verlust des Geschmackssinns

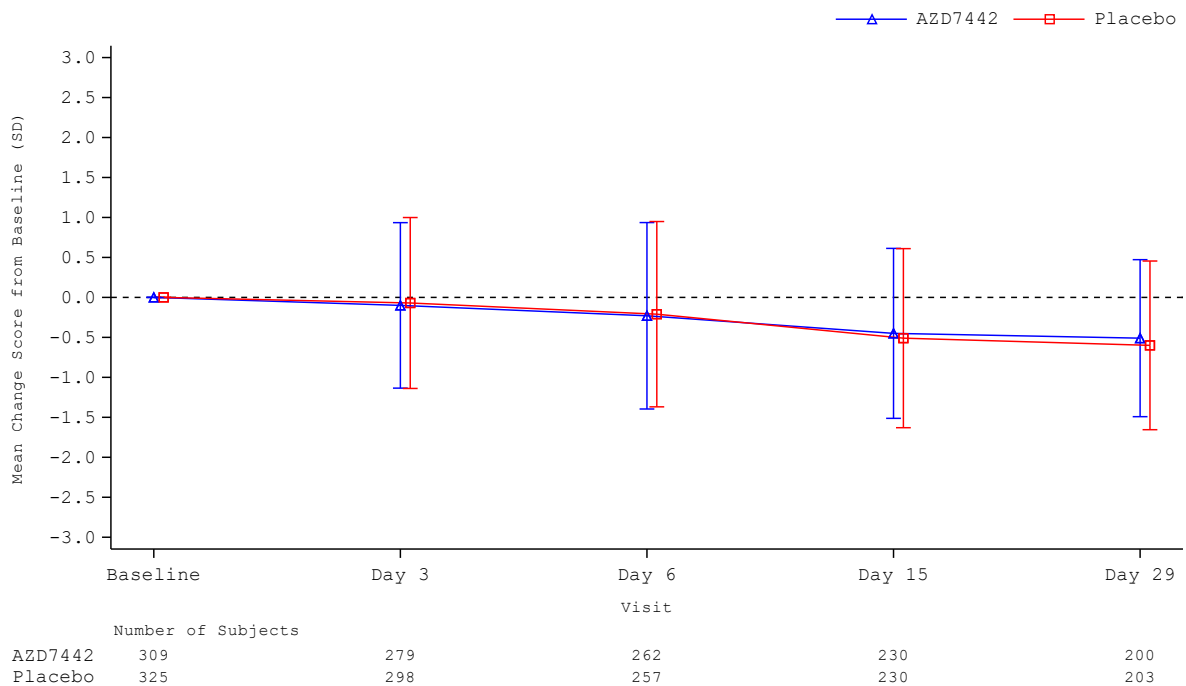


Abbildung 4-18: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Verlust des Geruchssinns

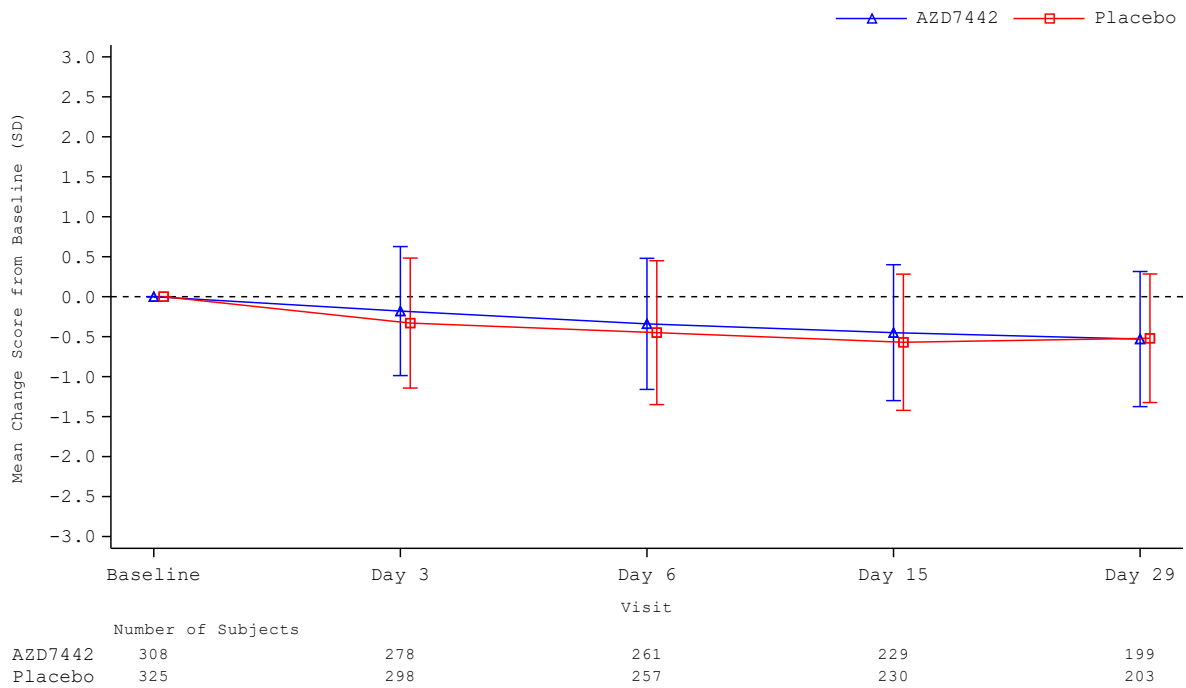


Abbildung 4-19: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Halsschmerzen

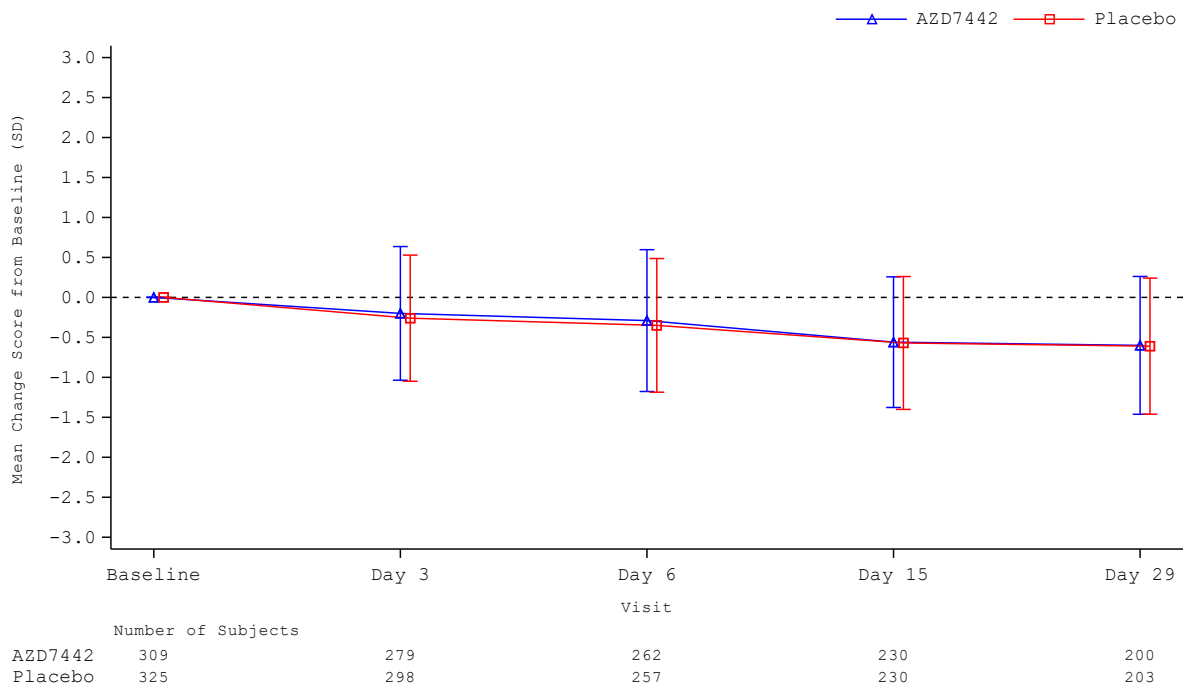


Abbildung 4-20: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Verstopfte Nase

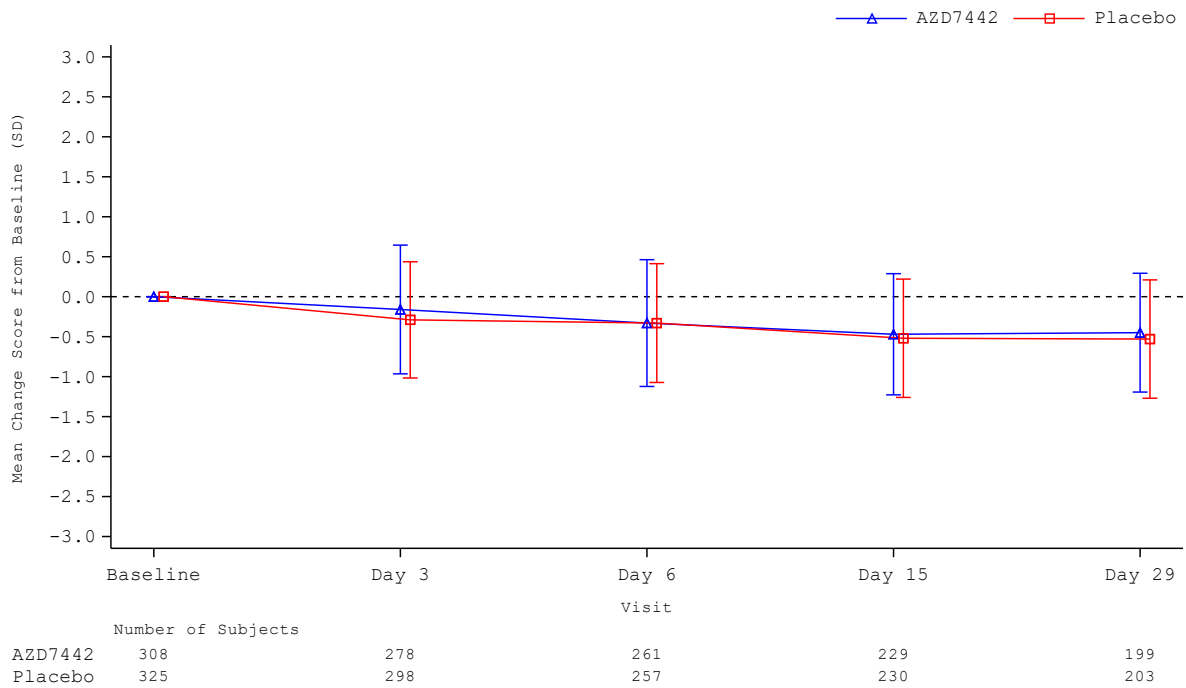


Abbildung 4-21: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Laufende Nase

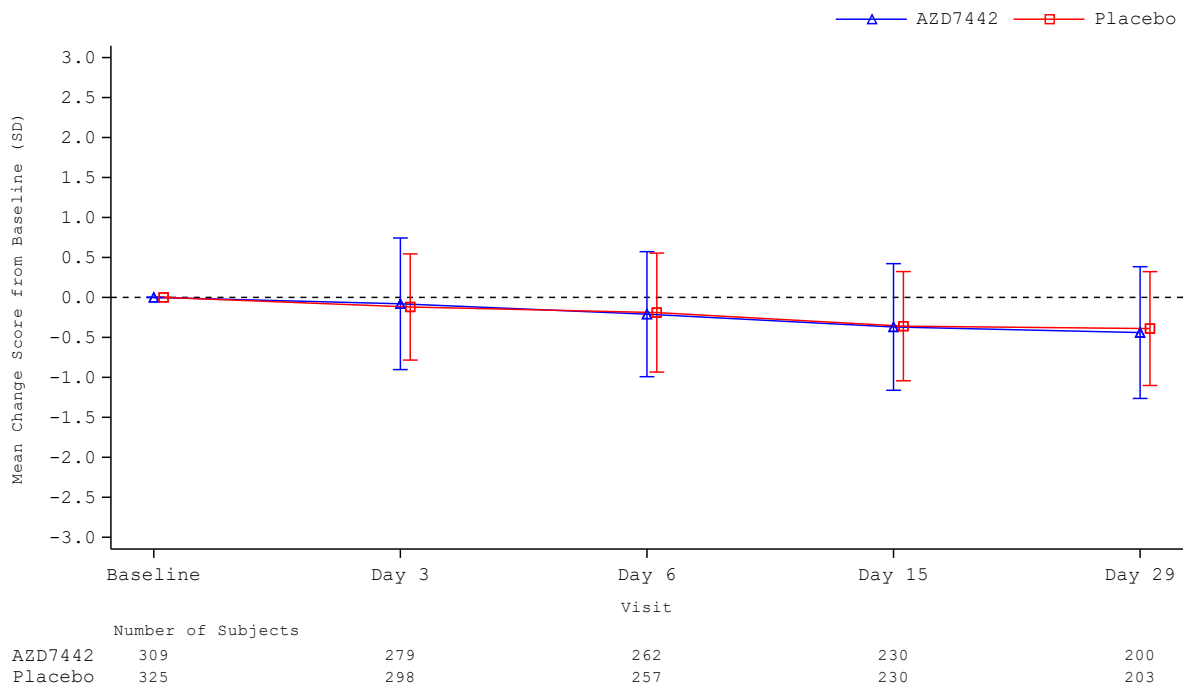


Abbildung 4-22: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Übelkeit

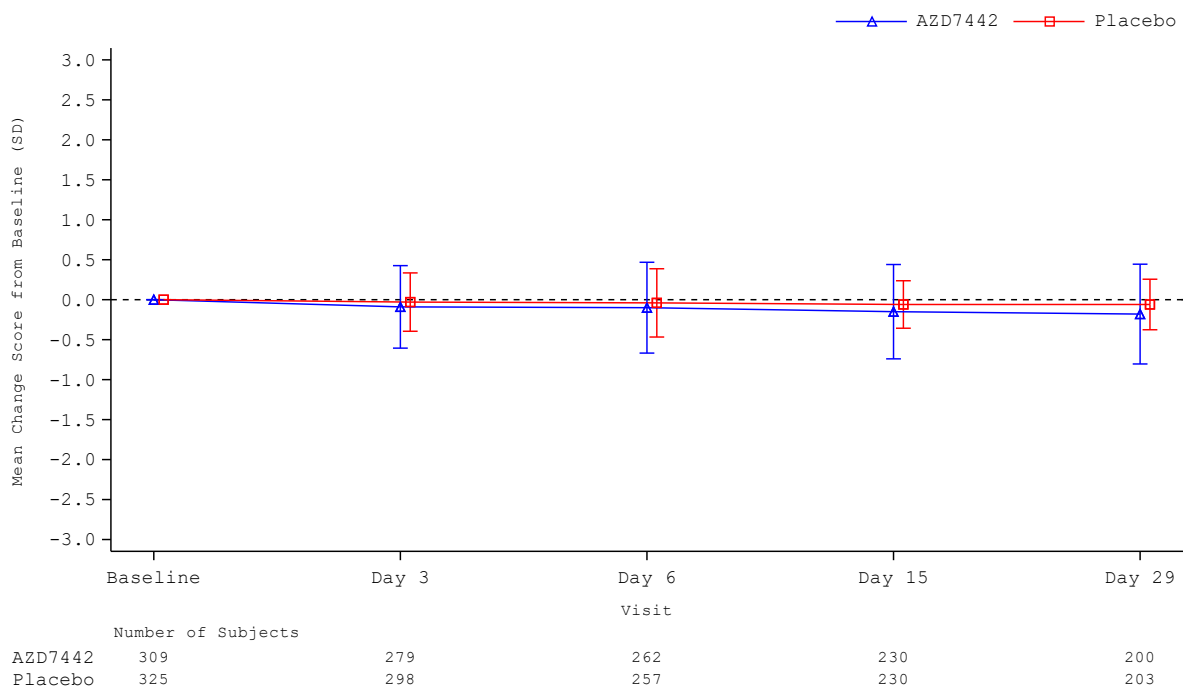


Abbildung 4-23: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Erbrechen

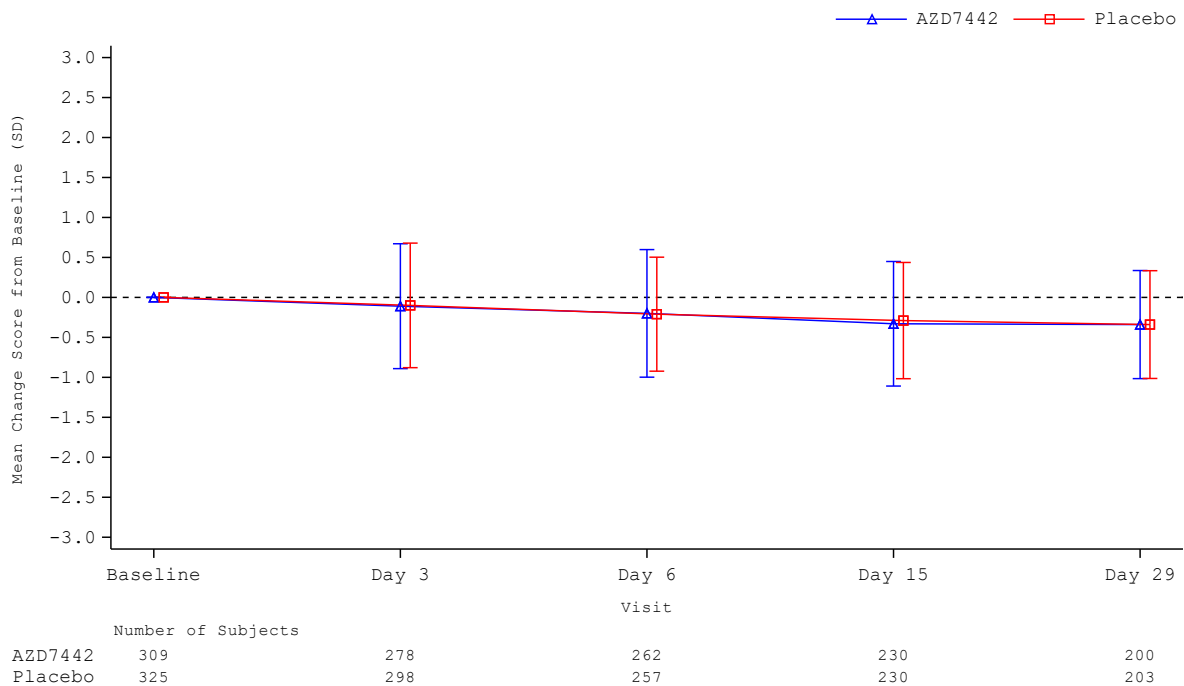


Abbildung 4-24: Veränderung der berichteten COVID-19-Symptome in der Studie TACKLE: Diarrhoe

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Schwere der berichteten COVID-19-Symptome über 28 Tage aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI] p-Wert ^a
	n	MW (Tage) (SD)	Median (Tage) [Q1; Q3]	n	MW (Tage) (SD)	Median (Tage) [Q1; Q3]	
Schwere der berichteten COVID-19-Symptome über 28 Tage							
ACTIV-2	33	5,3 (9,6)	2,2 [1,5; 3,8]	33	4,8 (9,4)	1,8 [1,1; 3,6]	0,34 [-0,54; 1,38] 0,419
a: Berechnung mittels Wilcoxon-Rangsummentest. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die mittlere Schwere der berichteten COVID-19-Symptome über 28 Tage liegt bei 5,3 Punkte (Median: 2,2 Punkte) in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 4,8 Punkte (Median: 1,8 Punkte) in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]: 0,34 [-0,54; 1,38]; p-Wert: 0,419).

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N ^b (%)	n/N ^b (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19 assoziierten Symptome über 28 Tage						
TACKLE	167/304 (54,9)	199/321 (62,0)	0,88 [0,77; 1,00]	0,73 [0,53; 1,01]	0,07 [0,00; 0,15]	0,058
ACTIV-2	31/33 (93,9)	27/33 (81,8)	1,15 [0,96; 1,38]	3,44 [0,64; 18,51]	12,12 [-3,35; 27,60]	0,138
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode berechnet. In der Studie TACKLE wird das Model stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. b: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Symptom mit Grad < 4 . Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19 assoziierten Symptome über 28 Tage trat in der Studie TACKLE bei 54,9% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 62,0% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,77; 1,00]; p-Wert: 0,058).

In der Studie ACTIV-2 trat bei 93,9% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 81,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,15 [0,96; 1,38]; p-Wert: 0,138).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz über 28 Tage						
TACKLE	3/413 (0,7)	11/421 (2,6)	0,28 [0,08; 0,9956]	0,28 [0,08; 1,00]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0498
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Ateminsuffizienz über 28 Tage trat in der Studie TACKLE bei 0,7% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 2,6% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,28 [0,08; 0,9956]; p-Wert: 0,0498).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Dauer des Fiebers aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			Hodges-Lehmann-Schätzer [95%%-KI] p-Wert ^a
	n	MW (Tage) (SD)	Median (Tage) [Q1; Q3]	n	MW (Tage) (SD)	Median (Tage) [Q1; Q3]	
Dauer des Fiebers ab dem Datum des Fieberbeginns über 28 Tage							
TACKLE	42	3,0 (3,85)	2,0 [1,0; 3,0]	38	2,7 (3,19)	1,5 [1,0; 3,0]	-0,5 [-1,0; 0,0] 0,448
a: Berechnung mittels Wilcoxon-Rangsummentest. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Im Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsarm wiesen in der Studie TACKLE 42 Patient:innen Fieber auf, im Placebo+SoC-Behandlungsarm waren es 38 Patient:innen. Die mittlere Dauer des Fiebers lag bei 3,0 Tagen in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe bzw. bei 2,7 Tagen in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]: -0,5 [-1,0; 0,0]; p-Wert: 0,448).

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.

Aufgrund des teils heterogenen Studiendesigns und Baseline-Charakteristika wird auf eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TACKLE und ACTIV-2 verzichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Vollständige Genesung – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von vollständige Genesung in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Operationalisierung
TACKLE	<p><u>Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) über 28 Tage</u></p> <p>Das Studientagebuch enthielt eine Frage: "Patient:in hat üblichen Gesundheitszustand wieder erreicht?", die mit "ja" oder "nein" beantwortet werden konnte. Die Dauer der Zeit, in der nach eigenen Angaben keine Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand erfolgte, ist definiert als die Zeit in Tagen vom Beginn der Behandlung bis zum Tag, an denen nach eigenen Angaben die Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand mit "ja" beantwortet wurde.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem mFAS.</p>
ACTIV-2	<p><u>Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) an zwei nachfolgenden Tagen über 28 Tage</u></p> <p>Das Studientagebuch enthielt eine Frage: "Haben Sie heute wieder Ihren üblichen Gesundheitszustand (vor COVID-19) erreicht?", die jeden Tag mit "ja" oder "nein" beantwortet werden konnte. Die Dauer der Zeit, in der nach eigenen Angaben keine Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand erfolgte, ist definiert als die Zeit in Tagen vom Beginn der Behandlung bis zum ersten von zwei aufeinanderfolgenden Tagen, an denen nach eigenen Angaben die Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand mit "ja" beantwortet wurde.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem mFAS.</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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Genesung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TACKLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
ACTIV-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien TACKLE und ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse in der Studie TACKLE basiert auf allen randomisierten Patient:innen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren (mFAS). In der Studie ACTIV-2 basiert die Analyse auf allen randomisierten Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf, die mindestens eine i. m. Dosis Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo erhalten haben (mFAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand jeweils wie geplant statt.

In der Studie TACKLE wurde festgestellt, dass Patient:innen und Prüfärzt:innen das Datum der Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand möglicherweise als das Datum der Visite und nicht als das tatsächliche Datum der Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand angegeben haben, was die Interpretation dieser Ergebnisse verfälschen kann. Das Risiko für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial wird aufgrund der maximal geringen Unterschiede allerdings als niedrig angesehen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt vollständige Genesung ist somit für die Studien TACKLE und ACTIV-2 niedrig.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für vollständige Genesung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga+SoC		Placebo+SoC		HR [95%-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) über 28 Tage					
TACKLE	270/413 (65,4)	29,0 [27,0; 29,0]	266/421 (63,2)	29,0 [NB; NB]	1,12 [0,95; 1,33] 0,190
ACTIV-2	25/33 (75,8)	13,0 [6,0; 18,0]	23/33 (69,7)	12,0 [7,0; 17,0]	1,02 [0,58; 1,80] 0,946
<p>a: HR und der zugehörige p-Wert wurden mittels Cox-Model berechnet. In der Studie TACKLE wird das Model stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Hinsichtlich der Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) über 28 Tage wurde in der Studie TACKLE bei 65,4% der Patient:innen der

Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 63,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine vollständige Genesung dokumentiert. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug in beiden Behandlungsgruppen 29,0 Tage. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,12 [0,95; 1,33]; p-Wert: 0,190).

In der Studie ACTIV-2 wurde für 75,8% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 69,7% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand dokumentiert. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe 13,0 Tage, in der Placebo+SoC-Gruppe waren es 12,0 Tage. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,02 [0,58; 1,80]; p-Wert: 0,946).

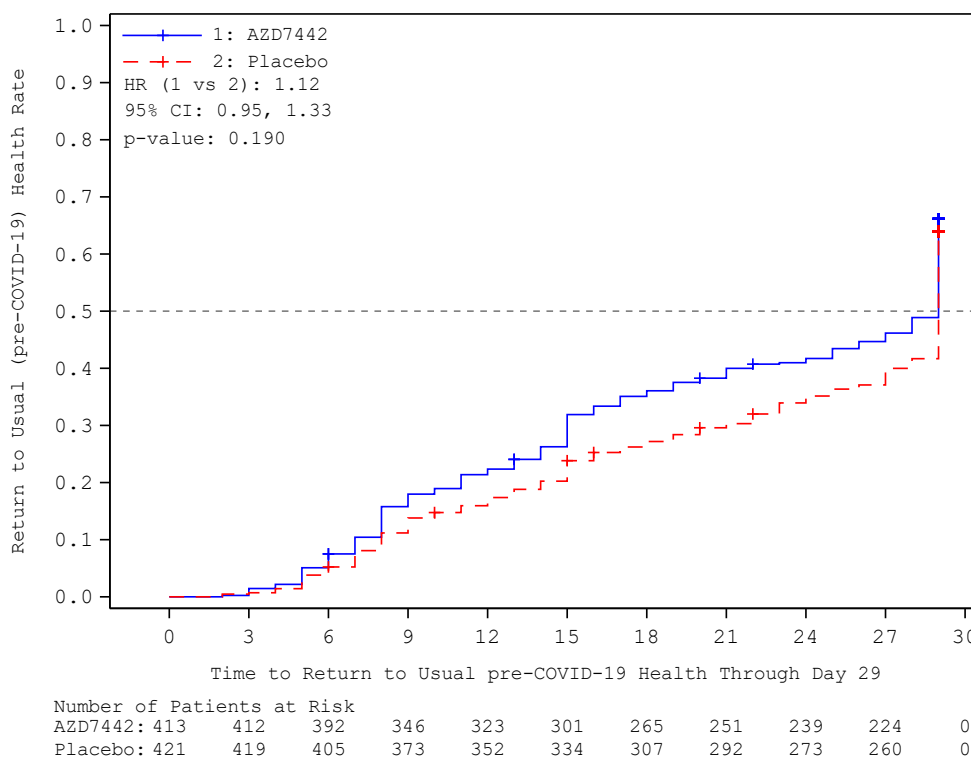


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand über 28 Tage in der Studie TACKLE

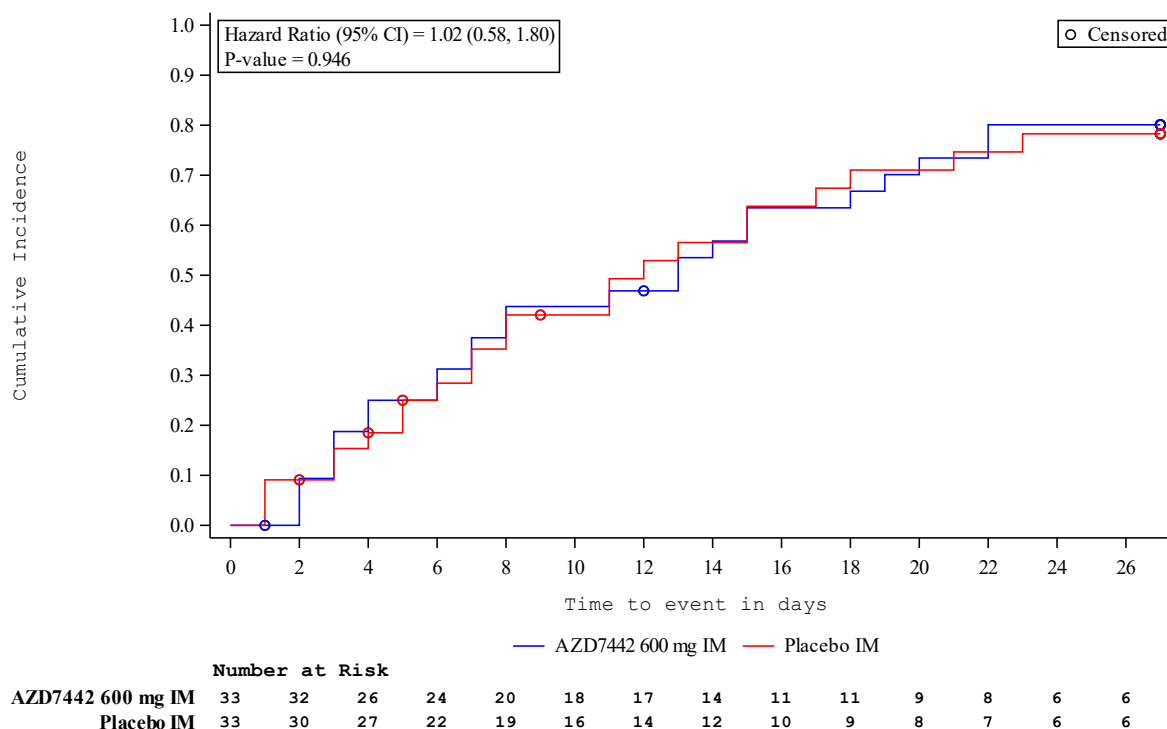


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand über 28 Tage in der Studie ACTIV-2

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

Aufgrund des teils heterogenen Studiendesigns und Baseline-Charakteristika wird auf eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TACKLE und ACTIV-2 verzichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Neue häusliche Infektionen – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von neue häusliche Infektionen in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Operationalisierung
TACKLE	<p><u>Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 28 Tage, bzw. 168 Tage</u></p> <p>Zu Studienbeginn wurden die Patient:innen gefragt, ob bei einer Person in ihrem Haushalt eine SARS-CoV-2 Infektion diagnostiziert wurde. Bei den Folgevisiten wurden die Patient:innen gefragt, ob bei neuen Personen im Haushalt eine SARS-CoV-2 Infektion diagnostiziert wurde.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem mFAS.</p>
ACTIV-2	Nicht erhoben.
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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für neue häusliche Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TACKLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie TACKLE waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patient:innen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren (mFAS). 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 neue häusliche Infektionen ist somit für die Studie TACKLE niedrig.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für neue häusliche Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 28 Tage						
TACKLE	24/397 (6,0)	20/395 (5,1)	1,18 [0,66; 2,09]	1,19 [0,64; 2,19]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,581
Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 168 Tage						
TACKLE	33/406 (8,1)	27/404 (6,7)	1,21 [0,74; 1,96]	1,22 [0,72; 2,08]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,452
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Endpunkts Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 28 Tage trat in der Studie TACKLE bei 6,0% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 5,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,18 [0,66; 2,09]; p-Wert: 0,581).

Für den Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten bis über 168 Tage trat bei 8,1% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 6,7% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,21 [0,74; 1,96]; p-Wert: 0,452).

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Hospitalisierung – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Hospitalisierung in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Operationalisierung
TACKLE	<p><u>Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage (Responder-Analyse)</u></p> <p>Der Endpunkt wird erreicht, wenn Tod aus jeglicher Ursache eintritt oder der Patient/die Patientin aufgrund von COVID-19 hospitalisiert werden muss, d. h. ≥ 24 Stunden Akutversorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akutversorgungseinrichtung, einschließlich Notaufnahmen oder vorübergehender Einrichtungen, die bereitgestellt wurden, um die medizinische Versorgung von Menschen mit schwerer COVID-19 während der COVID-19-Pandemie zu gewährleisten.</p> <p>Zusätzlich zu dem kombinierten Endpunkt werden die Einzelkomponenten Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund COVID-19 sowohl als Responder-Analyse als auch als Ereigniszeitanalyse separat berichtet^a.</p> <p><u>Schlechtester klinischer Zustand bei hospitalisierten Patient:innen während der Studie</u></p> <p>Der schlechteste klinische Zustand wird auf einer Ordinalskala wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Hospitalisierung, invasive mechanische Beatmung oder ECMO • Hospitalisierung, nicht-invasive Beatmung oder <i>High-Flow</i>-Sauerstofftherapie • Hospitalisierung, bei der zusätzlicher Sauerstoff benötigt wird • Hospitalisierung, bei der kein zusätzlicher Sauerstoff benötigt wird <p><u>Dauer der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 während der Studie</u></p> <p>Die Dauer der Hospitalisierung wird unter allen Patient:innen berechnet, die aufgrund COVID-19 hospitalisiert wurden.</p> <p><u>Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage, bzw. 168 Tage</u></p> <p>Der Anteil an hospitalisierten Patient:innen wird unabhängig der zugrundeliegenden Ursache analysiert.</p> <p><u>Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 28 Tage bzw. 168 Tage</u></p> <p>Der Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme wird unabhängig der zugrundeliegenden Ursache analysiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation während der Studie</u></p> <p>Die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation wird unter allen Patient:innen berechnet, die aufgrund COVID-19-Komplikationen auf die Intensivstation aufgenommen wurden.</p> <p>Die Analysen der Endpunkte basieren auf dem mFAS.</p>
ACTIV-2	<p><u>Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 28 Tage, bzw. 168 Tage (Ereigniszeitanalyse)</u></p> <p>Der Endpunkt wird erreicht, wenn Tod aus jeglicher Ursache eintritt oder der Patient/die Patientin hospitalisiert werden muss, d. h. ≥ 24 Stunden Akutversorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akutversorgungseinrichtung, einschließlich Notaufnahmen oder vorübergehender Einrichtungen, die bereitgestellt wurden, um die medizinische Versorgung von Menschen mit schwerer COVID-19 während der COVID-19-Pandemie zu gewährleisten.</p> <p><u>Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage, bzw. 168 Tage</u></p> <p>Der Anteil an hospitalisierten Patient:innen wird unabhängig der zugrundeliegenden Ursache analysiert</p> <p>Die Analysen der Endpunkte basieren auf dem mFAS.</p>
<p>a: Die Darstellung der Einzelkomponente Tod jeglicher Art 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TACKLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ACTIV-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien TACKLE und ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse in der Studie TACKLE basiert auf allen randomisierten Patient:innen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren (mFAS). In der Studie ACTIV-2 basiert die Analyse auf allen randomisierten Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf, die mindestens eine i. m. Dosis Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo erhalten haben (mFAS). 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 Hospitalisierung ist somit für die beiden Studien TACKLE und ACTIV-2 niedrig.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Hospitalisierung aufgrund COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage						
TACKLE	20/399 (5,0)	40/407 (9,8)	0,51 [0,30; 0,86]	0,48 [0,28; 0,84]	0,05 [0,01; 0,08]	0,011
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage						
TACKLE	17/413 (4,1)	40/421 (9,5)	0,43 [0,25; 0,75]	0,41 [0,23; 0,73]	0,05 [0,02; 0,09]	0,003
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.						
b: Die Darstellung der Einzelkomponente Tod jeglicher Art erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage trat in der Studie TACKLE bei 5,0% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 9,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,86]; p-Wert: 0,011).

Bezüglich der Einzelkomponente Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage wurden 4,1% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 9,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe hospitalisiert. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,43 [0,25; 0,75]; p-Wert: 0,003).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga+SoC		Placebo+SoC		HR [95%%-KI] p-Wert ^a
	n/N ^b (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N ^b (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 28 Tage					
ACTIV-2	2/33 (6,1)	NB [NB; NB]	2/33 (6,1)	NB [NB; NB]	0,97 [0,14; 6,88] 0,975
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 168 Tage					
ACTIV-2	2/33 (6,1)	NB [NB; NB]	2/33 (6,1)	NB [NB; NB]	0,97 [0,14; 6,88] 0,975
a: HR und der zugehörige p-Wert wurden mittels Cox-Model berechnet.					
b: Patienten, bei denen kein Zeitpunkt angegeben ist, wann der Todesfall oder die Zensierung aufgetreten ist, wurden zu Tag 1 zensiert.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Studie ACTIV-2 trat hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 28 Tage (und 168 Tage) bei jeweils 6,1% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,14; 6,88]; p-Wert: 0,975). Die mediane Ereigniszeit wurde jeweils nicht erreicht.

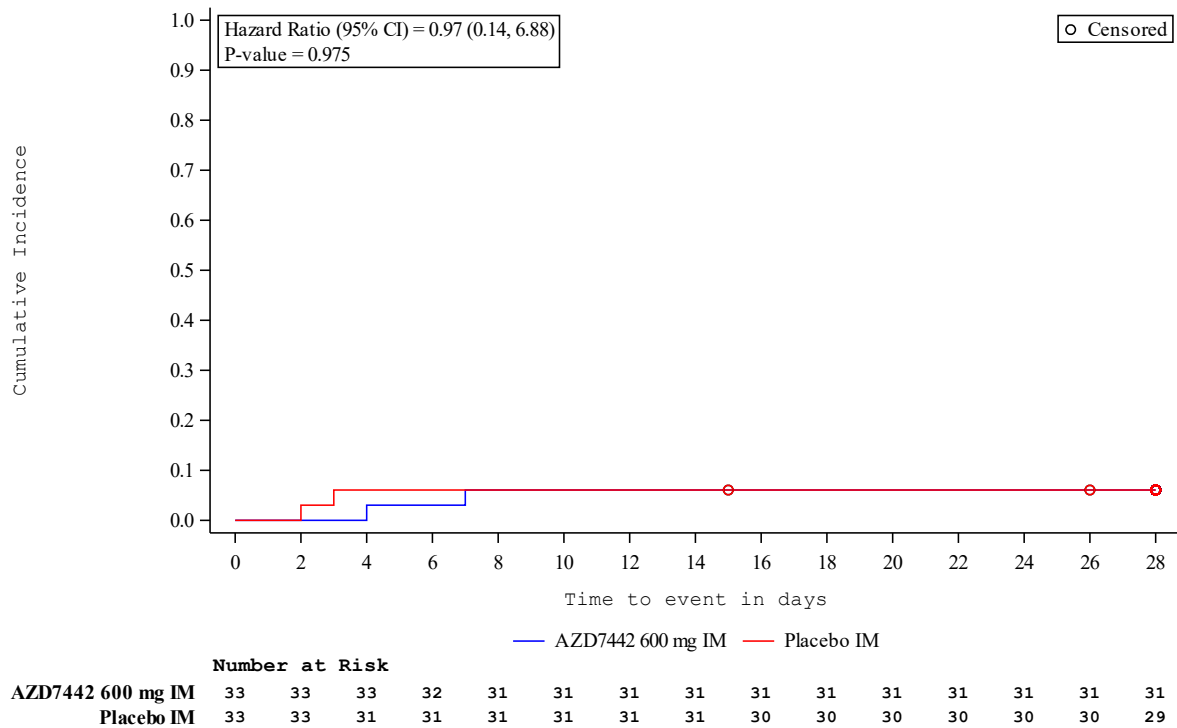


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 28 Tage in der Studie ACTIV-2

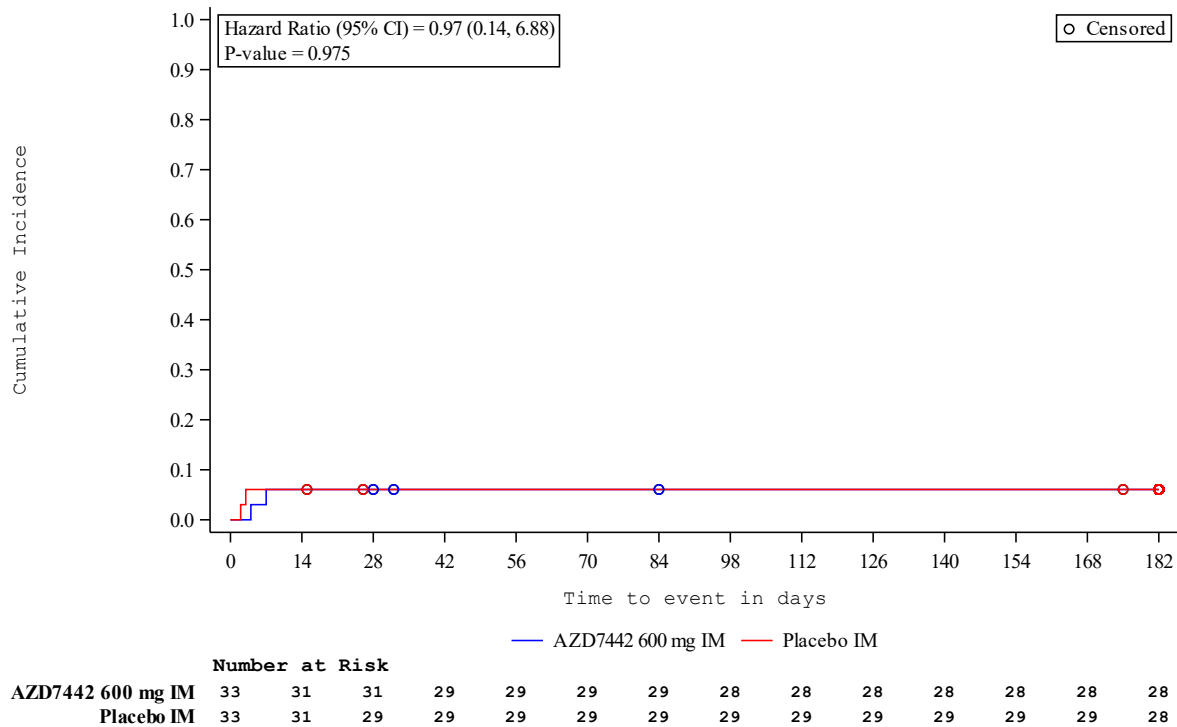


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 168 Tage in der Studie ACTIV-2

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga+SoC		Placebo+SoC		HR [95%%-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage					
TACKLE	17/413 (4,1)	NB [NB; NB]	40/421 (9,5)	NB [NB; NB]	0,42 [0,24; 0,75] 0,003
a: HR und der zugehörige p-Wert wurden mittels Cox-Model stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Hinsichtlich der Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage wurden in der Studie TACKLE 4,1% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 9,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe hospitalisiert. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (HR [95%-KI]: 0,42 [0,24; 0,75]; p-Wert: 0,003). Die mediane Ereigniszeit wurde jeweils nicht erreicht.

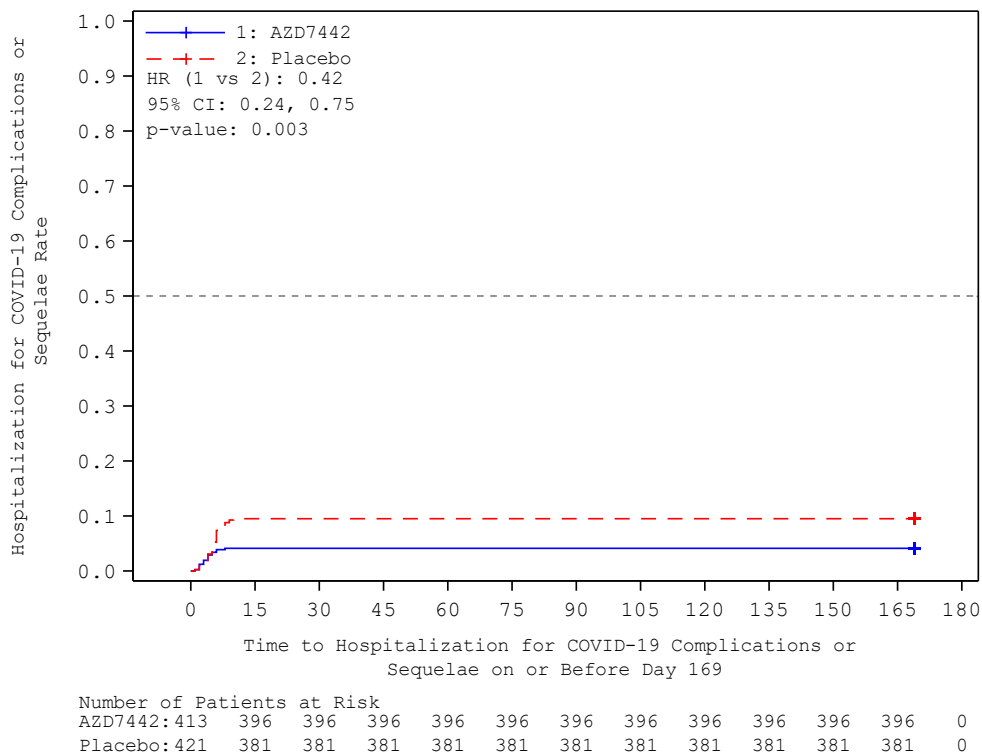


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage in der Studie TACKLE

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage						
TACKLE	22/413 (5,3)	44/421 (10,5)	0,51 [0,31; 0,84]	0,49 [0,29; 0,82]	0,05 [0,01; 0,09]	0,008
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage						
TACKLE	28/413 (6,8)	48/421 (11,4)	0,59 [0,38; 0,93]	0,57 [0,35; 0,92]	0,05 [0,01; 0,09]	0,022
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage wurden in der Studie TACKLE 5,3% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-

Gruppe und 10,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe hospitalisiert. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,31; 0,84]; p-Wert: 0,008).

Bezüglich des Anteils an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage wurden 6,8% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 11,4% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe hospitalisiert. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,59 [0,38; 0,93]; p-Wert: 0,022).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga+SoC		Placebo+SoC		HR [95%-KI] p-Wert ^a
	n/N ^b (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N ^b (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage					
ACTIV-2	2/33 (6,1)	NB [NB; NB]	2/33 (6,1)	NB [NB; NB]	0,97 [0,14; 6,88] 0,975
Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage					
ACTIV-2	2/33 (6,1)	NB [NB; NB]	2/33 (6,1)	NB [NB; NB]	0,97 [0,14; 6,88] 0,975
a: HR und der zugehörige p-Wert wurden mittels Cox-Model berechnet.					
b: Patienten, bei denen kein Zeitpunkt angegeben ist, wann der Todesfall oder die Zensierung aufgetreten ist, wurden zu Tag 1 zensiert.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Studie ACTIV-2 traten hinsichtlich der Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage (und 168 Tage) bei jeweils 6,1% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,14; 6,88]; p-Wert: 0,975). Die mediane Ereigniszeit wurde jeweils nicht erreicht.

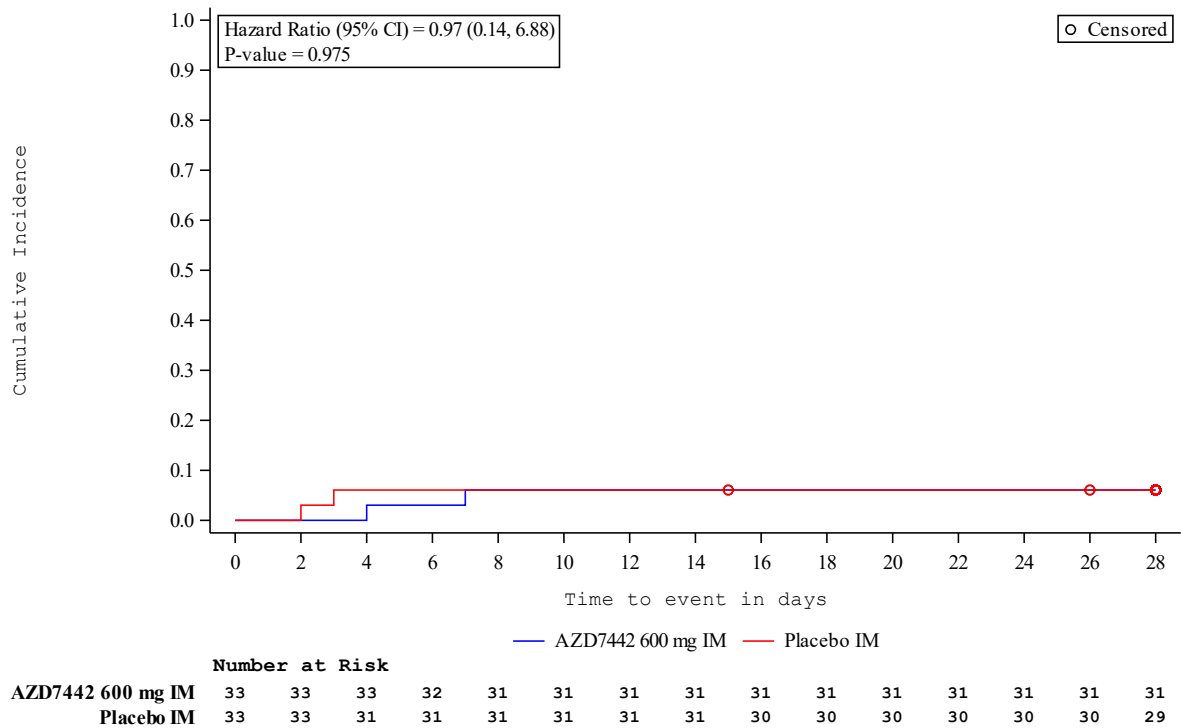


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage in der Studie ACTIV-2

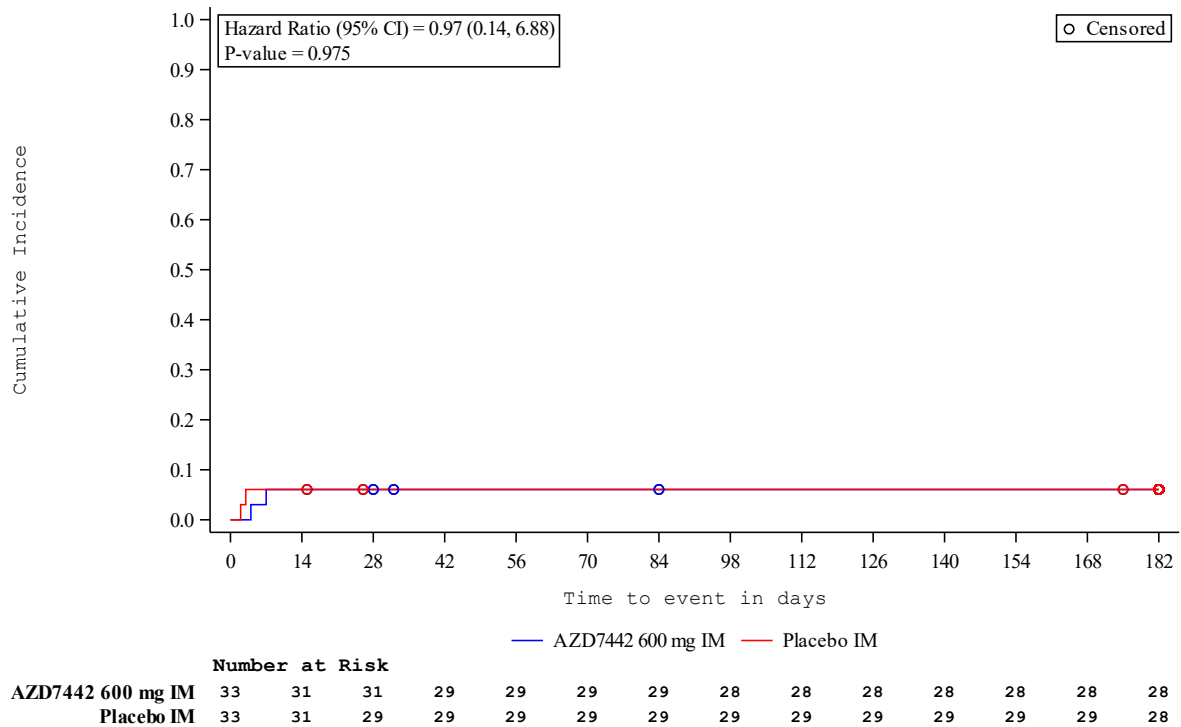


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage in der Studie ACTIV-2

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Intensivstation-Aufnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 28 Tage						
TACKLE	6/413 (1,5)	11/421 (2,6)	0,56 [0,21; 1,48]	0,55 [0,20; 1,50]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,240
Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 168 Tage						
TACKLE	7/413 (1,7)	12/421 (2,9)	0,59 [0,24; 1,48]	0,58 [0,23; 1,50]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,264
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Endpunkts Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 28 Tage trat in der Studie TACKLE bei 1,5% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 2,6% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,56 [0,21; 1,48]; p-Wert: 0,240).

Bezüglich des Anteils an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 168 Tage trat bei 1,7% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und bei 2,9% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,59 [0,24; 1,48]; p-Wert: 0,264).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für schlechtesten klinischen Zustand bei hospitalisierten Patient:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Skalenwert (Zustand)	Tixa/Cilga+SoC	Placebo+SoC
		n (%)	n (%)
Schlechtesten klinischen Zustand bei hospitalisierten Patient:innen während der Studie			
TACKLE	N	413	421
	Hospitalisiert aufgrund COVID-19	17 (4,1)	40 (9,5)
	1 (Hospitalisierung, bei der kein zusätzlicher Sauerstoff benötigt wird)	0	2 (0,5)

Endpunkt Studie	Skalenwert (Zustand)	Tixa/Cilga+SoC	Placebo+SoC
		n (%)	n (%)
	2 (Hospitalisierung, bei der zusätzlicher Sauerstoff benötigt wird)	12 (2,9)	29 (6,9)
	3 (Hospitalisierung mit nicht-invasiver Beatmung oder <i>High-Flow</i> -Sauerstofftherapie)	4 (1,0)	6 (1,4)
	4 (Hospitalisierung mit invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO)	0	0
	5 (Tod)	0	1 (0,2)
	Fehlend	1 (0,2)	2 (0,5)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei der Mehrheit der hospitalisierten Patient:innen in beiden Behandlungsarmen der Studie TACKLE war der schlechteste klinische Zustand der Skalenwert 2 (Hospitalisierung, bei der zusätzlicher Sauerstoff benötigt wird). Vier Patient:innen in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe, bzw. 6 Patient:innen in der Placebo+SoC-Gruppe wiesen als schlechtesten klinischen Zustand den Skalenwert 3 auf (Hospitalisierung mit nicht-invasiver Beatmung oder *High-Flow*-Sauerstofftherapie). Ein Patient/eine Patientin im Placebo+SoC-Behandlungsarm ist nach der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 verstorben.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Dauer der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			Hodges-Lehmann-Schätzer [95%%-KI] p-Wert ^a
	n	MW (Tage) (SD)	Median (Tage) [Q1; Q3]	n	MW (Tage) (SD)	Median (Tage) [Q1; Q3]	
Dauer der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19							
TACKLE	17	14,9 (10,83)	14,0 [7,0; 19,0]	40	12,7 (9,05)	10,0 [8,5; 14,5]	2,0 [-3,0; 7,0] 0,543
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation							
TACKLE	7	7,4 (1,40)	8,0 [6,0; 8,0]	13	12,1 (12,82)	9,0 [6,0; 12,0]	-2,0 [-6,0; 2,0] 0,331

a: Berechnung mittels Wilcoxon-Rangsummentest.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die mittlere Hospitalisierungsdauer der Patient:innen, die aufgrund COVID-19 hospitalisiert wurden, lag in der Studie TACKLE bei 14,9 Tagen in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe bzw. bei 12,7 Tagen in der Placebo+SoC-Gruppe. In der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe wurden 17 Patienten aufgrund von COVID-19 hospitalisiert, in der Placebo+SoC-Gruppe waren es 40 Patienten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]: 2,0 [-3,0; 7,0]; p-Wert: 0,543).

Der mittlere Aufenthalt auf der Intensivstation lag bei 7,4 Tagen in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe bzw. bei 12,1 Tagen in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]: -2,0 [-6,0; 2,0]; p-Wert: 0,331).

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.

Aufgrund des teils heterogenen Studiendesigns und Baseline-Charakteristika wird auf eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TACKLE und ACTIV-2 verzichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 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 4-45: Operationalisierung von Sicherheit in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Operationalisierung
TACKLE	<u>Übersicht Gesamtraten UE:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a) - Gesamtrate SUE^b - Gesamtrate SUE^b (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a) - Gesamtrate schwerer UE - Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a) - Gesamtrate nicht-schwerer UE - Abbrüche der Studie aufgrund UE - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE - UE, die zum Tod führen

Zudem werden die Raten an Patient:innen mit UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregraden (UESI, nicht-schwere UESI, schwere UESI und schwerwiegende UESI) ausgewertet. UESI sind in der Studie definiert als Anaphylaxie und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Immunkomplexerkrankungen sowie Reaktionen an der Injektionsstelle.

Detaildarstellung der UE nach SOC und PT:

- UE nach SOC und PT
- SUE^b nach SOC und PT
- Schwere UE nach SOC und PT

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.

Alle UE, die bis Tag 457 nach Studienbeginn aufgetreten sind, wurden auf Basis des mSAS ausgewertet.

ACTIV-2 Übersicht Gesamtraten UE:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a)
- Gesamtrate SUE^b
- Gesamtrate SUE^b (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a)
- Gesamtrate schwerer UE
- Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a)
- Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE
- UE, die zum Tod führen

Zudem werden die Raten an Patient:innen mit UE von besonderem Interesse ausgewertet. UESI sind in der Studie definiert als Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Reaktionen an der Injektionsstelle.

Detaildarstellung der UE nach SOC und PT:

- UE nach SOC und PT
- SUE^b nach SOC und PT
- Schwere UE nach SOC und PT

Eine Darstellung der UE erfolgt, falls in einem der Studienarme bei mindestens 10% der Patient:innen Ereignisse auftreten. Eine Darstellung der SUE sowie schwerer UE erfolgt, falls in einem der Studienarme bei mindestens 5% der Patient:innen Ereignisse auftreten.

Alle UE, die bis Woche 72 nach Studienbeginn aufgetreten sind, wurden auf Basis des mSAS ausgewertet.

a: Bei den unerwünschten Ereignissen ohne Folgekomplikationen wurden die PT COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, asymptomatische SARS-CoV-2 Infektion sowie post-akutes COVID-19-Syndrom herausgerechnet.

b: Schwerwiegend ist ein UE, wenn es zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie ist oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis darstellt.

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TACKLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ACTIV-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Studie TACKLE fortlaufend ab dem Zeitpunkt, zu dem die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, bis zur letzten Visite (Tag 457) und in der Studie ACTIV-2 bis Woche 72.

In der Studie TACKLE und ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert in der Studie TACKLE auf allen randomisierten Patient:innen, die die Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome erhielten und bei Studienbeginn nicht zur Isolierung hospitalisiert waren (mSAS). In der Studie ACTIV-2 werden alle Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine i. m. Dosis der Studienmedikation erhielten (mSAS). Die Patient:innen werden gemäß der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand jeweils wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit ist somit für die beiden Studien TACKLE und ACTIV-2 niedrig

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Gesamtrate UE						
TACKLE	153/413 (37,0)	178/421 (42,3)	0,88 [0,74; 1,04]	0,80 [0,61; 1,06]	0,05 [-0,01; 0,12]	0,122
ACTIV-2	18/33 (54,5)	17/33 (51,5)	1,06 [0,67; 1,67]	1,13 [0,43; 2,97]	3,03 [-21,04; 27,10]	0,805
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)						
TACKLE	136/413 (32,9)	147/421 (34,9)	0,94 [0,78; 1,14]	0,91 [0,69; 1,22]	0,02 [-0,04; 0,08]	0,541
ACTIV-2	17/33 (51,5)	16/33 (48,5)	1,06 [0,66; 1,72]	1,13 [0,43; 2,96]	3,03 [-21,08; 27,14]	0,806
Gesamtrate SUE						
TACKLE	29/413 (7,0)	51/421 (12,1)	0,58 [0,38; 0,90]	0,55 [0,34; 0,88]	0,05 [0,01; 0,09]	0,014
ACTIV-2	2/33 (6,1)	3/33 (9,1)	0,67 [0,12; 3,73]	0,65 [0,10; 4,14]	-3,03 [-15,78; 9,72]	0,645
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)						
TACKLE	13/413 (3,1)	13/421 (3,1)	1,03 [0,48; 2,19]	1,03 [0,47; 2,25]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,947
ACTIV-2	0/33 (0,0)	2/33 (6,1)	0,20 [0,01; 4,01]	0,19 [0,01; 4,07]	-6,06 [-14,20; 2,08]	0,293
Gesamtrate schwerer UE						
TACKLE	26/413 (6,3)	46/421 (10,9)	0,58 [0,36; 0,91]	0,55 [0,33; 0,90]	0,05 [0,01; 0,08]	0,019
ACTIV-2	8/33 (24,2)	6/33 (18,2)	1,33 [0,52; 3,42]	1,44 [0,44; 4,73]	6,06 [-13,61; 25,73]	0,550
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)						
TACKLE	12/413 (2,9)	12/421 (2,9)	1,02 [0,46; 2,24]	1,02 [0,45; 2,30]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,961
ACTIV-2	8/33 (24,2)	5/33 (15,2)	1,60 [0,58; 4,38]	1,79 [0,52; 6,20]	9,09 [-9,97; 28,16]	0,361

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Gesamtrate nicht-schwerer UE						
TACKLE	137/413 (33,2)	153/421 (36,3)	0,91 [0,76; 1,10]	0,87 [0,65; 1,16]	0,03 [-0,03; 0,10]	0,335
Abbrüche der Studie aufgrund UE						
TACKLE	3/413 (0,7)	7/421 (1,7)	0,44 [0,11; 1,68]	0,43 [0,11; 1,68]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,227
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE						
TACKLE	0/413 (0,0)	0/421 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
ACTIV-2	0/33 (0,0)	1/33 (3,0)	0,33 [0,01; 7,90]	0,32 [0,01; 8,23]	-3,03 [-8,88; 2,82]	0,496
UE, die zum Tod führen						
TACKLE	5/413 (1,2)	6/421 (1,4)	0,85 [0,26; 2,75]	0,85 [0,26; 2,79]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,783
ACTIV-2	0/33 (0,0)	0/33 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode berechnet. In der Studie TACKLE wurde das Model stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich der Gesamtrate UE wiesen in der Studie TACKLE 37,0% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 42,3% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,74; 1,04]; p-Wert: 0,122). Bei der Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,94 [0,78; 1,14]; p-Wert: 0,541).

In der Studie ACTIV-2 wiesen 54,5% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 51,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe mindestens ein UE auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,67; 1,67]; p-Wert: 0,805). Bei der Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,66; 1,72]; p-Wert: 0,806).

Bei der Gesamtrate SUE wiesen in der Studie TACKLE 7,0% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe bzw. 12,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,58 [0,38; 0,90]; p-Wert: 0,014). Für die Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,48; 2,19]; p-Wert: 0,947).

In der Studie ACTIV-2 wiesen 6,1% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 9,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe mindestens ein SUE auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,67 [0,12; 3,73]; p-Wert: 0,645). Bei der Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,20 [0,01; 4,01]; p-Wert: 0,645).

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerer UE wiesen in der Studie TACKLE 6,3% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 10,9% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,91]; p-Wert: 0,019). Bei der Gesamtrate schwerer UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,46; 2,24]; p-Wert: 0,961).

In der Studie ACTIV-2 wiesen 24,2% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 18,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe mindestens ein schweres UE auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,33 [0,52; 3,42]; p-Wert: 0,550). Bei der Gesamtrate schwerer UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,60 [0,58; 4,38]; p-Wert: 0,361).

Bei der Gesamtrate nicht-schwerer UE wiesen in der Studie TACKLE 33,2% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe bzw. 36,3% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,76; 1,10]; p-Wert: 0,335).

Hinsichtlich der Abbrüche der Studie aufgrund UE brachen in der Studie TACKLE 0,7% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und 1,7% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe die Studie ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,44 [0,11; 1,68]; p-Wert: 0,227). Die Studienmedikation wurde von keiner der Patient:innen abgebrochen. In der Studie ACTIV-2 brach ein Patient der Placebo+SoC-Gruppe die Behandlung ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,33 [0,01; 7,90]; p-Wert: 0,496).

Hinsichtlich der UE, die zum Tod führen, trat in der Studie TACKLE bei 1,2% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe bzw. bei 1,4% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Todesfall auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,85 [0,26; 2,75]; p-Wert: 0,783). In der Studie ACTIV-2 verstarb keiner der Patient:innen aufgrund eines UE.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studien TACKLE und ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
UESI Gesamt						
TACKLE	15/413 (3,6)	15/421 (3,6)	1,01 [0,50; 2,04]	1,01 [0,49; 2,11]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,969
ACTIV-2	0/33 (0,0)	1/33 (3,0)	0,33 [0,01; 7,90]	0,32 [0,01; 8,23]	-3,03 [-8,88; 2,82]	0,496
Schwerwiegende UESI						
TACKLE	0/413 (0,0)	0/421 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
Schwere UESI						
TACKLE	0/413 (0,0)	0/421 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
Nicht-schwere UESI						
TACKLE	15/413 (3,6)	15/421 (3,6)	1,01 [0,50; 2,04]	1,01 [0,49; 2,11]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,969
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode berechnet. In der Studie TACKLE wurde das Model stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich der UESI wiesen in der Studie TACKLE jeweils 3,6% der Patient:innen der Behandlungsgruppen ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,50; 2,04]; p-Wert: 0,969). Alle aufgetretenen Ereignisse hinsichtlich der UESI waren nicht-schwer.

In der Studie ACTIV-2 wies keiner der der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und einer Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein UESI auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,33 [0,01; 7,90]; p-Wert: 0,496).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	25/413 (6,1)	28/421 (6,7)	0,91 [0,54; 1,53]	0,90 [0,52; 1,58]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,719
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	25/413 (6,1)	25/421 (5,9)	1,02 [0,60; 1,74]	1,02 [0,58; 1,81]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,942
Schmerzen an der Injektionsstelle	8/413 (1,9)	11/421 (2,6)	0,74 [0,30; 1,80]	0,73 [0,29; 1,85]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,505
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	58/413 (14,0)	78/421 (18,5)	0,76 [0,56; 1,04]	0,72 [0,50; 1,04]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,084
COVID-19	6/413 (1,5)	11/421 (2,6)	0,56 [0,21; 1,49]	0,55 [0,20; 1,50]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,244
COVID-19-Lungenentzündung	20/413 (4,8)	47/421 (11,2)	0,43 [0,26; 0,72]	0,41 [0,24; 0,70]	0,06 [0,03; 0,10]	0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	15/413 (3,6)	15/421 (3,6)	1,03 [0,51; 2,08]	1,03 [0,50; 2,13]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,943
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	24/413 (5,8)	22/421 (5,2)	1,11 [0,62; 1,95]	1,12 [0,62; 2,03]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,712
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamt	23/413 (5,6)	15/421 (3,6)	1,56 [0,82; 2,97]	1,59 [0,82; 3,10]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,173
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	19/413 (4,6)	18/421 (4,3)	1,08 [0,57; 2,03]	1,08 [0,56; 2,09]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,816
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamt	8/413 (1,9)	12/421 (2,9)	0,68 [0,28; 1,65]	0,67 [0,27; 1,66]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,390

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	8/413 (1,9)	12/421 (2,9)	0,69 [0,28; 1,66]	0,68 [0,28; 1,68]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,403
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt	10/413 (2,4)	15/421 (3,6)	0,68 [0,31; 1,50]	0,67 [0,30; 1,51]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,337
Gefäßerkrankungen						
Gesamt	7/413 (1,7)	13/421 (3,1)	0,54 [0,22; 1,34]	0,54 [0,21; 1,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,187
Hypertonie	5/413 (1,2)	10/421 (2,4)	0,50 [0,17; 1,45]	0,50 [0,17; 1,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,204
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT zeigt sich in der Studie TACKLE für das PT COVID-19-Lungenentzündung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,43 [0,26; 0,72]; p-Wert: 0,001). 4,8% der Patient:innen der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe bzw. 11,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe wiesen ein Ereignis auf.

Für die restlichen UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	5/33 (15,2)	4/33 (12,1)	1,22 [0,39; 3,87]	1,27 [0,33; 4,87]	3,03 [-13,51; 19,57]	0,733
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	6/33 (18,2)	4/33 (12,1)	1,44 [0,48; 4,36]	1,55 [0,42; 5,74]	6,06 [-11,18; 23,30]	0,514

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Fatigue	4/33 (12,1)	2/33 (6,1)	1,80 [0,41; 7,84]	1,92 [0,38; 9,77]	6,06 [-7,73; 19,85]	0,434
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	6/33 (18,2)	7/33 (21,2)	0,87 [0,34; 2,21]	0,84 [0,26; 2,71]	-3,03 [-22,21; 16,15]	0,765
Untersuchungen						
Gesamt	9/33 (27,3)	5/33 (15,2)	1,73 [0,68; 4,41]	2,01 [0,62; 6,54]	12,12 [-7,39; 31,63]	0,253
Erhöhter Blutzucker	5/33 (15,2)	1/33 (3,0)	3,67 [0,64; 20,93]	4,18 [0,64; 27,24]	12,12 [-1,44; 25,68]	0,144
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	6/33 (18,2)	1/33 (3,0)	4,33 [0,78; 23,97]	5,12 [0,81; 32,46]	15,15 [0,75; 29,55]	0,093
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamt	4/33 (12,1)	6/33 (18,2)	0,69 [0,23; 2,09]	0,65 [0,17; 2,39]	-6,06 [-23,30; 11,18]	0,514
Arthralgie	2/33 (6,1)	4/33 (12,1)	0,56 [0,13; 2,42]	0,52 [0,10; 2,64]	-6,06 [-19,85; 7,73]	0,434
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	6/33 (18,2)	4/33 (12,1)	1,44 [0,48; 4,36]	1,55 [0,42; 5,74]	6,06 [-11,18; 23,30]	0,514
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamt	6/33 (18,2)	2/33 (6,1)	2,60 [0,65; 10,32]	2,98 [0,63; 13,97]	12,12 [-3,35; 27,60]	0,174
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	9/33 (27,3)	6/33 (18,2)	1,46 [0,61; 3,51]	1,64 [0,53; 5,11]	9,09 [-11,01; 29,19]	0,396
Kurzatmigkeit	4/33 (12,1)	1/33 (3,0)	3,00 [0,50; 17,89]	3,31 [0,49; 22,41]	9,09 [-3,49; 21,67]	0,228
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt	2/33 (6,1)	5/33 (15,2)	0,45 [0,11; 1,88]	0,41 [0,08; 1,99]	-9,09 [-23,79; 5,60]	0,276
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT zeigt sich in der Studie ACTIV-2 für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	19/413 (4,6)	41/421 (9,7)	0,47 [0,28; 0,80]	0,45 [0,26; 0,78]	0,05 [0,02; 0,09]	0,005
COVID-19-Lungenentzündung	17/413 (4,1)	35/421 (8,3)	0,49 [0,28; 0,87]	0,47 [0,26; 0,86]	0,04 [0,01; 0,08]	0,014
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich der SUE nach SOC und PT zeigt sich in der Studie TACKLE für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; p-Wert: 0,005). Für das **PT COVID-19-Lungenentzündung** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,49 [0,28; 0,87]; p-Wert: 0,014).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	2/33 (6,1)	1/33 (3,0)	1,67 [0,23; 11,92]	1,72 [0,21; 13,80]	3,03 [-6,99; 13,05]	0,611
COVID-19-Lungenentzündung	2/33 (6,1)	1/33 (3,0)	1,67 [0,23; 11,92]	1,72 [0,21; 13,80]	3,03 [-6,99; 13,05]	0,611
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich der SUE nach SOC und PT zeigt sich in der Studie ACTIV-2 in den betrachteten SOC und PT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	17/413 (4,1)	37/421 (8,8)	0,47 [0,27; 0,82]	0,45 [0,25; 0,81]	0,05 [0,01; 0,08]	0,008
COVID-19-Lungenentzündung	15/413 (3,6)	31/421 (7,4)	0,49 [0,27; 0,90]	0,48 [0,25; 0,89]	0,04 [0,01; 0,07]	0,021
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich der schweren UE nach SOC und PT zeigt sich in der Studie TACKLE für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,47 [0,27; 0,82]; p-Wert: 0,008). Für das PT COVID-19-Lungenentzündung zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,49 [0,27; 0,90]; p-Wert: 0,021).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2

Endpunkt Studie	Tixa/Cilga +SoC	Placebo +SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Untersuchungen						
Gesamt	2/33 (6,1)	0/33 (0,0)	5,00 [0,25; 100,32]	5,32 [0,25; 115,13]	6,06 [-2,08; 14,20]	0,293
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich der schweren UE nach SOC und PT zeigt sich in der Studie ACTIV-2 in den betrachteten SOC und PT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Aufgrund des teils heterogenen Studiendesigns und Baseline-Charakteristika wird auf eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TACKLE und ACTIV-2 verzichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden 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.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

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

Tabelle 4-55: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie TACKLE

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Gesamtmortalität															
Gesamtmortalität über 28 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Gesamtmortalität über 168 Tage	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerer klinischer Krankheitsverlauf															
Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 über 28 Tage	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dauer der COVID-19-Symptome	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Veränderung des Symptoms Kurzatmigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms Schwierigkeiten beim Atmen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms Schüttelfrost	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms Husten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms Müdigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Veränderung des Symptoms Muskelschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Symptoms Körperliche Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Symptoms Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Symptoms Verlust des Geschmackssinns	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Symptoms Verlust des Geruchsinns	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Symptoms Halsschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Symptoms Verstopfte Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Veränderung des Symptoms Laufende Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Symptoms Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Symptoms Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Symptoms Diarrhoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19 assoziierten Symptome über 28 Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz über 28 Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Vollständige Genesung															
Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor der COVID-19) über 28 Tage	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neue häusliche Infektionen															
Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 28 Tage	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 168 Tage	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Hospitalisierung															
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache bis Tag 169	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 28 Tage	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 168 Tage	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dauer der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 während der Studie	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation während der Studie	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Gesamtraten UE															
Gesamtrate UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
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	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
Abbrüche der Studie aufgrund UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
UE, die zum Tod führen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI															
UESI Gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UESI	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Schwere UESI	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Nicht-schwere UESI	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
UE nach SOC und PT^d															
Schwere UE nach SOC und PT^d															
SUE nach SOC und PT^d															
<p>a: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>b: Subgruppenanalysen werden ohne Berechnung eines Interaktions-p-Wertes ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>c: Subgruppenanalysen für nicht-schwere UE werden nicht durchgeführt, da diese bereits durch die Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE hinreichend abgedeckt sind.</p> <p>d: Es werden nur Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>															

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

Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie ACTIV-2

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Zeit von Symptombeginn	COVID-19-Komorbiditäten	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Gesamtmortalität							
Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 28 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 168 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Schwerer klinischer Krankheitsverlauf							
Veränderung der Schwere der berichteten COVID 19-Symptome	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 Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19 assoziierten Symptome über 28 Tage	○	○	○	○	○	○	○
Vollständige Genesung							
Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) über 28 Tage	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung							
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 28 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Zeit von Symptombeginn	COVID-19-Komorbiditäten	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 168 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Sicherheit							
Gesamtrate UE	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate SUE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Gesamtrate schwerer UE	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	○	○	○	○	○	○	○
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
UE, die zum Tod führen	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
UESI Gesamt	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Zeit von Symptombeginn	COVID-19-Komorbiditäten	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
UE nach SOC und PT^c							
Schwere UE nach SOC und PT^c							
SUE nach SOC und PT^c							
<p>a: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>b: Subgruppenanalysen werden ohne Berechnung eines Interaktions-p-Wertes ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>c: Es werden nur Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-57 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 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Die Tabellen zu den Ergebnissen der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt werden gegliedert in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.6 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 TACKLE bezüglich folgender Merkmale dargestellt:

- Alter I (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Alter II (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
- Alter III (<80 Jahre vs. ≥80 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (Ureinwohner:innen Nordamerikas, Asiat:innen, Schwarze oder Afroamerikaner:innen, Ureinwohner:innen Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner:innen, Kaukasier:innen)
- Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch)
- Region (US vs. Europa vs. andere)
- Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (≤5 Tage vs. >5 Tage)
- Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (≤3 Tage vs. >3 Tage)
- Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis über Quartile III (<25% vs. 25-50% vs. 50-75% vs. ≥75%)
- Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (Niedrig vs. Hoch)
- COVID-19-Komorbiditäten (mindestens eine Komorbidität vs. keine Komorbidität)
- Ausgangswert von Vitamin D (<30 ng/mL vs. ≥30 ng/mL)
- Ausgangswert von Zink (<100 µg/dL vs. ≥100 µg/dL)
- Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Positiv vs. Negativ)

Für die Studie ACTIV-2 wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden präspezifizierten Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt:

- Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (Kaukasisch vs. Nicht-Kaukasisch)
- Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch)
- Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis (≤5 Tage vs. >5 Tage)
- COVID-19-Komorbiditäten (mindestens eine Komorbidität vs. keine Komorbidität)
- Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Positiv vs. Negativ)

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

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

Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers sind Effektmodifikationen, bei deren Subgruppenanalyse weniger als 10 Patient:innen einfließen, nicht abschätzbar und wurden daher nicht durchgeführt (3).

4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT

In der nachfolgenden Tabelle werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität der Studie TACKLE dargestellt.

Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität der Studie TACKLE

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Gesamtmortalität															
Gesamtmortalität über 28 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Gesamtmortalität über 168 Tage	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
a: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.															
b: Die Subgruppenanalyse wird nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.															

Subgruppenanalysen für die Gesamtmortalität wurden in der Studie TACKLE nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind bzw. in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind und Subgruppenanalysen somit als nicht sinnvoll angesehen werden.

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

Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität der Studie ACTIV-2

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Zeit von Symptombeginn	COVID-19-Komorbiditäten	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Gesamtmortalität							
Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 28 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Zeit bis zum Tod jeglicher Art über 168 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
a: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Subgruppenanalysen für die Gesamtmortalität wurden in der Studie ACTIV-2 nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind und Subgruppenanalysen somit als nicht sinnvoll angesehen werden.

4.3.1.3.2.2 Schwerer klinischer Krankheitsverlauf – RCT

In der nachfolgenden Tabelle werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf der Studie TACKLE dargestellt.

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

Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf der Studie TACKLE

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19 Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Schwerer klinischer Krankheitsverlauf															
Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage	0,072	0,063	0,225	0,780	0,235	0,113	0,065	0,060	0,095	0,152	0,518	0,494	0,891	0,472	0,007
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 über 28 Tage	0,222	0,227	0,426	0,913	0,343	0,249	0,144	0,070	0,130	0,145	0,597	0,391	0,833	0,431	0,019
Veränderung des Symptoms Kurzatmigkeit	<0,001	<0,001	0,741	0,004	<0,001	0,002	<0,001	0,108	0,825	0,302	0,001	0,102	0,048	0,003	0,009
Veränderung des Symptoms Schwierigkeiten beim Atmen	0,005	<0,001	0,326	0,001	0,009	0,491	0,146	0,001	0,733	0,009	<0,001	0,721	0,002	0,005	<0,001
Veränderung des Symptoms Schüttelfrost	<0,001	<0,001	0,888	0,214	0,002	0,164	0,031	0,101	0,066	0,013	0,001	0,686	0,004	0,286	0,357

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19 Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Veränderung des Symptoms Husten	0,004	0,009	0,274	0,006	<0,001	0,371	0,086	0,997	0,991	0,989	<0,001	0,200	0,043	0,085	0,002
Veränderung des Symptoms Müdigkeit	<0,001	<0,001	0,007	<0,001	0,005	0,831	0,694	<0,001	0,001	0,030	<0,001	<0,001	<0,001	0,094	<0,001
Veränderung des Symptoms Muskelschmerzen	0,002	0,060	0,362	0,354	0,067	<0,001	<0,001	0,032	0,004	<0,001	0,042	<0,001	0,001	0,703	0,784
Veränderung des Symptoms Körperliche Schmerzen	0,008	0,025	0,477	0,001	0,049	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,001	0,003	<0,001	0,202	0,380	0,382
Veränderung des Symptoms Kopfschmerzen	0,298	0,418	0,080	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,043	0,152	0,010	0,017	0,521	<0,001	0,612	0,038
Veränderung des Symptoms Verlust des Geschmackssinns	0,099	0,849	0,090	<0,001	0,126	0,174	0,285	<0,001	<0,001	0,308	0,148	0,846	0,026	0,929	<0,001
Veränderung des Symptoms Verlust des Geruchsinns	0,001	0,050	0,268	<0,001	<0,001	0,092	0,030	<0,001	<0,001	0,017	0,010	0,733	0,266	0,980	<0,001

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19 Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Veränderung des Symptoms Halsschmerzen	0,388	0,643	0,656	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,022	<0,001	<0,001	0,001	0,410	<0,001	<0,001	0,535
Veränderung des Symptoms Verstopfte Nase	0,122	0,115	0,261	0,086	<0,001	0,586	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,130	0,313	0,169	0,115
Veränderung des Symptoms Laufende Nase	0,003	0,002	0,065	0,601	<0,001	0,291	0,016	0,094	0,003	0,021	0,002	0,130	0,078	0,020	0,613
Veränderung des Symptoms Übelkeit	0,103	0,864	0,777	0,004	0,882	0,249	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	0,006	0,445	0,003	0,139	0,009
Veränderung des Symptoms Erbrechen	0,785	0,441	0,883	0,499	0,587	0,299	0,002	0,320	0,332	0,142	0,208	0,004	0,938	0,734	0,026
Veränderung des Symptoms Diarrhoe	0,399	0,082	0,277	0,149	<0,001	0,071	<0,001	0,112	0,147	0,009	0,112	0,892	0,074	0,075	0,003

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19 Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19 assoziierten Symptome über 28 Tage	0,005	0,309	0,628	0,235	0,792	0,598	0,298	0,967	0,617	0,863	0,222	0,546	0,205	0,934	0,928
Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz über 28 Tage	n.d. ^a	0,127	NB ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	0,622
<p>a: Die Subgruppenanalyse wird nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>b: Nicht berechenbar, da in einer der Subgruppenkategorien keine Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>															

Für den schweren klinischen Krankheitsverlauf ergeben sich in der Studie TACKLE Effektmodifikationen hinsichtlich aller betrachteten Subgruppen. Subgruppenanalysen mit Effektmodifikation werden im Folgenden für die Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf dargestellt.

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

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für schwere COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage							
Serum-Status zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,007)							
TACKLE	Positiv	4/52 (7,7)	1/63 (1,6)	6,43 [0,50; 82,59]	6,43 [0,55; 74,60]	-0,06 [-0,14; 0,01]	0,153
	Negativ	14/349 (4,0)	36/350 (10,3)	0,39 [0,22; 0,71]	0,37 [0,20; 0,69]	0,06 [0,02; 0,10]	0,002
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 über 28 Tage							
Serum-Status zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,019)							
TACKLE	Positiv	3/52 (5,8)	1/63 (1,6)	4,71 [0,33; 67,61]	4,71 [0,37; 59,99]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,254
	Negativ	13/349 (3,7)	36/350 (10,3)	0,36 [0,20; 0,67]	0,34 [0,18; 0,65]	0,07 [0,03; 0,10]	0,001
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage zeigt sich für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 6,43 [0,50; 82,59]; p-Wert: 0,153). Für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,39 [0,22; 0,71]; p-Wert: 0,002).

Für den Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 über 28 Tage zeigt sich ebenfalls für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 4,71 [0,33; 67,61];

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

p-Wert: 0,254) und für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,67]; p-Wert: 0,001).

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppe der Patienten mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Veränderung der Schwere der berichteten COVID 19-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Kurzatmigkeit									
Alter I (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	<65 Jahre	Baseline	282	0,47 (0,814)	-	283	0,47 (0,826)	-	-
		Tag 3	323	0,36 (0,714)	-0,09 (0,031)	333	0,34 (0,734)	-0,11 (0,031)	0,01 [-0,07; 0,10] 0,775
		Tag 6	295	0,21 (0,568)	-0,23 (0,032)	299	0,30 (0,689)	-0,15 (0,032)	-0,08 [-0,17; 0,01] 0,066
		Tag 15	268	0,14 (0,469)	-0,29 (0,034)	267	0,08 (0,359)	-0,37 (0,034)	0,09 [-0,01; 0,18] 0,075
		Tag 29	227	0,09 (0,341)	-0,34 (0,034)	217	0,08 (0,317)	-0,38 (0,035)	0,03 [-0,06; 0,13] 0,497

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,02; 0,05] 0,421
	≥65 Jahre	Baseline	27	0,48 (0,935)	-	42	0,24 (0,532)	-	-
		Tag 3	40	0,50 (0,877)	0,02 (0,130)	42	0,17 (0,377)	-0,11 (0,107)	0,12 [-0,21; 0,45] 0,470
		Tag 6	38	0,50 (0,980)	0,28 (0,130)	34	0,21 (0,538)	-0,01 (0,114)	0,28 [-0,06; 0,62] 0,104
		Tag 15	37	0,35 (0,857)	0,10 (0,137)	33	0,12 (0,545)	-0,17 (0,120)	0,27 [-0,09; 0,62] 0,139
		Tag 29	23	0,17 (0,576)	-0,10 (0,139)	28	0,07 (0,378)	-0,29 (0,119)	0,20 [-0,16; 0,55] 0,283
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
Alter II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	<75 Jahre	Baseline	297	0,47 (0,826)	-	315	0,45 (0,806)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	350	0,36 (0,720)	-0,09 (0,030)	368	0,32 (0,709)	-0,11 (0,029)	0,02 [-0,06; 0,11] 0,581
		Tag 6	321	0,22 (0,600)	-0,21 (0,031)	329	0,30 (0,678)	-0,14 (0,031)	-0,07 [-0,16; 0,01] 0,090
		Tag 15	293	0,15 (0,492)	-0,27 (0,032)	297	0,07 (0,341)	-0,37 (0,032)	0,10 [0,01; 0,19] 0,036 SMD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]
		Tag 29	238	0,08 (0,333)	-0,33 (0,033)	241	0,08 (0,326)	-0,37 (0,033)	0,04 [-0,05; 0,13] 0,432
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,06] 0,205
	≥75 Jahre	Baseline	12	0,50 (0,798)	-	10	0,10 (0,316)	-	-
		Tag 3	13	0,62 (1,044)	-0,08 (0,270)	7	0,29 (0,488)	0,04 (0,329)	-0,12 [-0,95; 0,72] 0,786
		Tag 6	12	0,83 (1,115)	0,43 (0,272)	4	0,00 (0,000)	0,18 (0,372)	0,25 [-0,66; 1,15] 0,590

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	12	0,67 (1,073)	0,21 (0,300)	3	1,33 (1,528)	0,61 (0,434)	-0,40 [-1,44; 0,63] 0,446
		Tag 29	12	0,33 (0,778)	-0,07 (0,271)	4	0,00 (0,000)	-0,25 (0,366)	0,18 [-0,71; 1,08] 0,688
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,11 [-0,65; 0,43] 0,666
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: 0,004)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	0,44 (0,807)	-	156	0,36 (0,762)	-	-
		Tag 3	171	0,30 (0,685)	-0,11 (0,044)	190	0,33 (0,727)	-0,09 (0,042)	-0,02 [-0,13; 0,09] 0,713
		Tag 6	155	0,17 (0,568)	-0,22 (0,045)	170	0,31 (0,705)	-0,09 (0,044)	-0,13 [-0,25; -0,02] 0,026 SMD [95%-KI]: -0,17 [-0,32; -0,02]
		Tag 15	143	0,20 (0,572)	-0,23 (0,047)	151	0,07 (0,359)	-0,34 (0,046)	0,11 [-0,01; 0,23] 0,078
		Tag 29	110	0,06 (0,311)	-0,34 (0,049)	115	0,07 (0,288)	-0,34 (0,047)	0,00 [-0,12; 0,13] 0,977

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,04; 0,05] 0,774
	Weiblich	Baseline	169	0,50 (0,839)	-	169	0,51 (0,825)	-	-
		Tag 3	192	0,44 (0,770)	-0,13 (0,047)	185	0,32 (0,684)	-0,19 (0,047)	0,06 [-0,06; 0,19] 0,325
		Tag 6	178	0,31 (0,681)	-0,23 (0,048)	163	0,28 (0,643)	-0,24 (0,048)	0,01 [-0,11; 0,14] 0,843
		Tag 15	162	0,14 (0,497)	-0,34 (0,050)	149	0,11 (0,405)	-0,43 (0,051)	0,08 [-0,05; 0,22] 0,216
		Tag 29	140	0,12 (0,406)	-0,38 (0,050)	130	0,08 (0,353)	-0,46 (0,051)	0,08 [-0,05; 0,22] 0,226
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
Abstammung (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	184	0,49 (0,823)	-	176	0,49 (0,848)	-	-
		Tag 3	236	0,36 (0,728)	-0,15 (0,047)	227	0,32 (0,714)	-0,19 (0,048)	0,03 [-0,09; 0,15] 0,610

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	218	0,30 (0,706)	-0,17 (0,047)	210	0,28 (0,626)	-0,21 (0,049)	0,04 [-0,09; 0,16] 0,572
		Tag 15	212	0,21 (0,606)	-0,25 (0,048)	191	0,08 (0,323)	-0,42 (0,051)	0,17 [0,05; 0,30] 0,008 SMD [95%-KI]: 0,20 [0,05; 0,35]
		Tag 29	160	0,14 (0,427)	-0,34 (0,049)	145	0,10 (0,360)	-0,46 (0,052)	0,11 [-0,02; 0,24] 0,090
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,07 [0,02; 0,13] 0,007 SMD [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,15]
	Schwarze oder Afro- amerikaner:innen	Baseline	12	1,42 (1,084)	-	19	0,79 (0,855)	-	-
		Tag 3	13	0,69 (1,109)	-0,24 (0,249)	17	0,59 (0,712)	-0,35 (0,210)	0,11 [-0,47; 0,68] 0,718
		Tag 6	12	0,42 (0,996)	-0,71 (0,248)	15	0,60 (0,828)	-0,34 (0,214)	-0,36 [-0,94; 0,21] 0,217

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	10	0,10 (0,316)	-0,68 (0,265)	13	0,31 (0,855)	-0,69 (0,221)	0,02 [-0,60; 0,63] 0,952
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-1,02 (0,282)	9	0,00 (0,000)	-0,98 (0,240)	-0,04 [-0,71; 0,63] 0,908
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [-0,22; 0,29] 0,769
		Baseline	89	0,35 (0,755)	-	110	0,34 (0,707)	-	-
	Indianer:innen oder Alaska-Ur- einwohner:innen	Tag 3	86	0,35 (0,699)	-0,04 (0,044)	104	0,27 (0,642)	-0,09 (0,040)	0,06 [-0,06; 0,17] 0,335
		Tag 6	77	0,10 (0,347)	-0,25 (0,046)	84	0,23 (0,683)	-0,14 (0,043)	-0,11 [-0,23; 0,01] 0,079
		Tag 15	61	0,03 (0,180)	-0,33 (0,051)	76	0,03 (0,161)	-0,33 (0,046)	0,00 [-0,13; 0,13] 0,991
		Tag 29	68	0,00 (0,000)	-0,33 (0,049)	79	0,06 (0,293)	-0,28 (0,044)	-0,06 [-0,18; 0,07] 0,382
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,07; 0,01] 0,168
		Asiat:innen	Baseline	9	0,44 (0,527)	-	8	0,38 (0,744)	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	10	0,50 (0,707)	-0,06 (0,251)	8	0,50 (1,069)	0,02 (0,256)	-0,08 [-0,77; 0,61] 0,816
		Tag 6	9	0,22 (0,441)	-0,29 (0,256)	8	0,75 (1,165)	0,28 (0,263)	-0,57 [-1,28; 0,14] 0,117
		Tag 15	8	0,38 (0,744)	-0,24 (0,265)	5	0,60 (1,342)	-0,08 (0,285)	-0,16 [-0,91; 0,60] 0,679
		Tag 29	6	0,33 (0,816)	-0,18 (0,291)	6	0,00 (0,000)	-0,24 (0,272)	0,06 [-0,71; 0,83] 0,878
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,12 [-0,44; 0,20] 0,414
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Baseline	15	0,27 (0,704)	-	12	0,17 (0,577)	-	-
		Tag 3	18	0,28 (0,669)	0,04 (0,079)	19	0,37 (0,761)	0,12 (0,089)	-0,08 [-0,31; 0,15] 0,508
		Tag 6	17	0,00 (0,000)	-0,18 (0,079)	16	0,38 (0,719)	0,02 (0,088)	-0,20 [-0,43; 0,03] 0,088
		Tag 15	14	0,00 (0,000)	-0,18 (0,086)	15	0,13 (0,516)	-0,18 (0,090)	0,00 [-0,24; 0,24] 0,994

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-0,20 (0,101)	6	0,00 (0,000)	-0,27 (0,110)	0,08 [-0,21; 0,37] 0,607
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,12; 0,02] 0,157
Ethnie (Interaktions-p-Wert: 0,002)									
TACKLE	Hispanisch	Baseline	177	0,40 (0,785)	-	193	0,46 (0,822)	-	-
		Tag 3	195	0,36 (0,742)	-0,12 (0,040)	211	0,36 (0,758)	-0,10 (0,038)	-0,03 [-0,13; 0,08] 0,631
		Tag 6	180	0,20 (0,592)	-0,24 (0,041)	178	0,26 (0,658)	-0,19 (0,040)	-0,05 [-0,16; 0,06] 0,363
		Tag 15	153	0,16 (0,567)	-0,29 (0,044)	160	0,06 (0,331)	-0,41 (0,043)	0,12 [0,01; 0,24] 0,040 SMD [95%-KI]: 0,15 [0,01; 0,30]
		Tag 29	128	0,06 (0,301)	-0,36 (0,045)	128	0,06 (0,274)	-0,40 (0,043)	0,04 [-0,08; 0,16] 0,523

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,01; 0,07] 0,157
	Nicht-Hispanisch	Baseline	132	0,57 (0,867)	-	132	0,42 (0,762)	-	-
		Tag 3	168	0,39 (0,725)	-0,12 (0,054)	164	0,27 (0,630)	-0,20 (0,054)	0,08 [-0,06; 0,22] 0,258
		Tag 6	153	0,29 (0,677)	-0,22 (0,055)	155	0,33 (0,694)	-0,15 (0,056)	-0,07 [-0,21; 0,07] 0,323
		Tag 15	152	0,17 (0,499)	-0,29 (0,055)	140	0,11 (0,434)	-0,35 (0,057)	0,05 [-0,09; 0,20] 0,477
		Tag 29	122	0,13 (0,425)	-0,36 (0,057)	117	0,09 (0,371)	-0,40 (0,058)	0,04 [-0,11; 0,19] 0,610
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
Region (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	US	Baseline	44	0,77 (0,961)	-	23	1,26 (1,137)	-	-
		Tag 3	56	0,61 (0,908)	-0,30 (0,121)	31	0,81 (1,108)	-0,14 (0,169)	-0,16 [-0,53; 0,22] 0,409

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	46	0,57 (0,981)	-0,33 (0,126)	30	0,53 (0,819)	-0,60 (0,172)	0,27 [-0,12; 0,65] 0,176
		Tag 15	43	0,33 (0,808)	-0,46 (0,130)	23	0,30 (0,635)	-0,90 (0,185)	0,44 [0,03; 0,85] 0,037 SMD [95%-KI]: 0,43 [0,03; 0,83]
		Tag 29	39	0,15 (0,489)	-0,68 (0,132)	19	0,16 (0,501)	-1,20 (0,182)	0,52 [0,11; 0,93] 0,013 SMD [95%-KI]: 0,51 [0,11; 0,91]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,16 [0,02; 0,31] 0,031 SMD [95%-KI]: 0,16 [0,02; 0,30]
	Europa	Baseline	105	0,52 (0,845)	-	114	0,38 (0,721)	-	-
		Tag 3	151	0,33 (0,690)	-0,15 (0,058)	156	0,26 (0,613)	-0,19 (0,056)	0,04 [-0,10; 0,19] 0,553

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	142	0,23 (0,612)	-0,22 (0,058)	145	0,29 (0,645)	-0,15 (0,057)	-0,08 [-0,23; 0,07] 0,320
		Tag 15	144	0,19 (0,558)	-0,24 (0,059)	137	0,08 (0,365)	-0,36 (0,059)	0,12 [-0,04; 0,27] 0,139
		Tag 29	103	0,15 (0,452)	-0,31 (0,061)	108	0,07 (0,327)	-0,38 (0,060)	0,07 [-0,09; 0,23] 0,386
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [-0,02; 0,11] 0,204
		Baseline	160	0,36 (0,747)	-	188	0,38 (0,739)	-	-
	Andere	Tag 3	156	0,33 (0,692)	-0,07 (0,039)	188	0,29 (0,666)	-0,10 (0,036)	0,03 [-0,07; 0,13] 0,551
		Tag 6	145	0,16 (0,467)	-0,22 (0,040)	158	0,25 (0,667)	-0,12 (0,038)	-0,10 [-0,20; 0,01] 0,064
		Tag 15	118	0,08 (0,324)	-0,30 (0,043)	140	0,06 (0,334)	-0,33 (0,040)	0,03 [-0,08; 0,14] 0,581
		Tag 29	108	0,03 (0,165)	-0,34 (0,043)	118	0,07 (0,284)	-0,31 (0,040)	-0,03 [-0,14; 0,09] 0,651

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,04; 0,04] 0,969
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,19 (0,518)	-	38	0,21 (0,528)	-	-
		Tag 3	39	0,28 (0,605)	0,03 (0,044)	39	0,13 (0,339)	-0,10 (0,044)	0,14 [0,01; 0,26] 0,030 SMD [95%-KI]: 0,26 [0,03; 0,49]
		Tag 6	37	0,11 (0,393)	-0,10 (0,045)	37	0,16 (0,501)	-0,07 (0,045)	-0,03 [-0,15; 0,10] 0,645
		Tag 15	34	0,03 (0,171)	-0,19 (0,048)	30	0,00 (0,000)	-0,22 (0,049)	0,02 [-0,11; 0,16] 0,731
		Tag 29	28	0,04 (0,189)	-0,24 (0,050)	27	0,00 (0,000)	-0,19 (0,051)	-0,05 [-0,19; 0,09] 0,489
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
	Hoch	Baseline	272	0,51 (0,850)	-	287	0,47 (0,823)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	324	0,38 (0,748)	-0,10 (0,035)	336	0,35 (0,733)	-0,11 (0,034)	0,01 [-0,08; 0,11] 0,808
		Tag 6	296	0,26 (0,656)	-0,20 (0,035)	296	0,31 (0,692)	-0,15 (0,035)	-0,06 [-0,15; 0,04] 0,257
		Tag 15	271	0,18 (0,560)	-0,26 (0,037)	270	0,10 (0,402)	-0,37 (0,037)	0,11 [0,01; 0,21] 0,035 SMD [95%-KI]: 0,13 [0,01; 0,25]
		Tag 29	222	0,10 (0,384)	-0,33 (0,038)	218	0,09 (0,342)	-0,40 (0,037)	0,06 [-0,04; 0,17] 0,228
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [0,00; 0,08] 0,078
Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: 0,048)									
TACKLE	<30 ng/mL	Baseline	199	0,45 (0,808)	-	217	0,47 (0,828)	-	-
		Tag 3	241	0,36 (0,723)	-0,11 (0,040)	248	0,33 (0,717)	-0,14 (0,039)	0,03 [-0,07; 0,14] 0,553
		Tag 6	221	0,23 (0,608)	-0,21 (0,041)	216	0,26 (0,625)	-0,18 (0,040)	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,588

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	206	0,15 (0,521)	-0,30 (0,042)	196	0,08 (0,356)	-0,38 (0,042)	0,08 [-0,03; 0,19] 0,174
		Tag 29	170	0,08 (0,351)	-0,36 (0,043)	171	0,06 (0,290)	-0,41 (0,042)	0,05 [-0,06; 0,16] 0,379
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,03; 0,06] 0,497
	≥30 ng/mL	Baseline	59	0,41 (0,833)	-	52	0,35 (0,738)	-	-
		Tag 3	65	0,34 (0,691)	-0,10 (0,073)	69	0,30 (0,649)	-0,03 (0,076)	-0,07 [-0,26; 0,12] 0,468
		Tag 6	63	0,30 (0,775)	-0,14 (0,074)	62	0,29 (0,584)	-0,15 (0,079)	0,02 [-0,18; 0,21] 0,873
		Tag 15	54	0,22 (0,572)	-0,13 (0,080)	56	0,02 (0,134)	-0,41 (0,084)	0,28 [0,07; 0,49] 0,010 SMD [95%-KI]: 0,35 [0,08; 0,62]
		Tag 29	44	0,16 (0,479)	-0,26 (0,081)	38	0,08 (0,359)	-0,33 (0,086)	0,07 [-0,14; 0,29] 0,504

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,14 [0,06; 0,21] 0,001 SMD [95%-KI]: 0,17 [0,08; 0,27]
Ausgangswert von Zink (Interaktions-p-Wert: 0,003)									
TACKLE	<100 ug/dL	Baseline	230	0,45 (0,833)	-	238	0,45 (0,829)	-	-
		Tag 3	274	0,34 (0,705)	-0,13 (0,038)	271	0,35 (0,735)	-0,09 (0,037)	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,459
		Tag 6	253	0,23 (0,634)	-0,23 (0,039)	234	0,28 (0,625)	-0,15 (0,039)	-0,08 [-0,18; 0,03] 0,146
		Tag 15	233	0,15 (0,510)	-0,28 (0,040)	214	0,08 (0,347)	-0,37 (0,041)	0,10 [-0,01; 0,20] 0,077
		Tag 29	190	0,09 (0,373)	-0,35 (0,041)	176	0,07 (0,295)	-0,38 (0,041)	0,03 [-0,08; 0,14] 0,612
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,03; 0,06] 0,519
	≥100 ug/dL	Baseline	27	0,48 (0,849)	-	26	0,38 (0,637)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	29	0,41 (0,733)	-0,14 (0,073)	33	0,18 (0,465)	-0,34 (0,075)	0,20 [0,00; 0,41] 0,049 SMD [95%-KI]: 0,27 [0,00; 0,54]
		Tag 6	25	0,20 (0,500)	-0,23 (0,075)	30	0,20 (0,484)	-0,42 (0,077)	0,19 [-0,02; 0,40] 0,075
		Tag 15	23	0,09 (0,417)	-0,41 (0,081)	30	0,00 (0,000)	-0,47 (0,078)	0,06 [-0,16; 0,28] 0,600
		Tag 29	21	0,14 (0,478)	-0,40 (0,078)	26	0,08 (0,392)	-0,48 (0,078)	0,08 [-0,14; 0,29] 0,493
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,09 [-0,01; 0,18] 0,069
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,009)									
TACKLE	Positiv	Baseline	43	0,49 (0,856)	-	51	0,45 (0,832)	-	-
		Tag 3	47	0,26 (0,642)	-0,25 (0,073)	54	0,24 (0,547)	-0,16 (0,067)	-0,10 [-0,28; 0,09] 0,316

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	43	0,12 (0,448)	-0,33 (0,074)	53	0,21 (0,532)	-0,21 (0,068)	-0,11 [-0,30; 0,07] 0,235
		Tag 15	37	0,11 (0,458)	-0,38 (0,077)	49	0,06 (0,242)	-0,34 (0,070)	-0,03 [-0,23; 0,17] 0,747
		Tag 29	28	0,00 (0,000)	-0,41 (0,081)	40	0,03 (0,158)	-0,43 (0,072)	0,01 [-0,19; 0,22] 0,894
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,15; 0,00] 0,041 SMD [95%-KI]: -0,09 [-0,18; -0,01]
	Negativ	Baseline	260	0,46 (0,816)	-	270	0,44 (0,791)	-	-
		Tag 3	308	0,38 (0,736)	-0,10 (0,036)	315	0,34 (0,733)	-0,13 (0,036)	0,04 [-0,06; 0,13] 0,437
		Tag 6	283	0,25 (0,650)	-0,21 (0,037)	275	0,29 (0,664)	-0,17 (0,037)	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,440

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	261	0,18 (0,547)	-0,26 (0,039)	246	0,09 (0,408)	-0,39 (0,039)	0,12 [0,02; 0,23] 0,018 SMD [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,28]
		Tag 29	218	0,11 (0,392)	-0,35 (0,039)	201	0,09 (0,349)	-0,39 (0,039)	0,04 [-0,06; 0,15] 0,424
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [0,00; 0,08] 0,033 SMD [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,10]
Schwierigkeiten beim Atmen									
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,005)									
TACKLE	<65 Jahre	Baseline	282	0,35 (0,741)	-	283	0,35 (0,740)	-	-
		Tag 3	323	0,31 (0,648)	0,00 (0,030)	333	0,33 (0,732)	-0,02 (0,030)	0,02 [-0,07; 0,10] 0,708

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	295	0,24 (0,595)	-0,10 (0,031)	299	0,31 (0,723)	0,01 (0,031)	-0,11 [-0,19; -0,02] 0,014 SMD [95%-KI]: -0,14 [-0,26; -0,03]
		Tag 15	268	0,12 (0,425)	-0,17 (0,032)	267	0,12 (0,443)	-0,22 (0,033)	0,05 [-0,04; 0,14] 0,245
		Tag 29	227	0,06 (0,299)	-0,24 (0,033)	217	0,05 (0,259)	-0,27 (0,033)	0,03 [-0,06; 0,13] 0,468
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,03; 0,04] 0,809
		Baseline	27	0,30 (0,823)	-	42	0,21 (0,606)	-	-
	≥65 Jahre	Tag 3	40	0,40 (0,841)	0,06 (0,124)	42	0,05 (0,216)	-0,18 (0,102)	0,23 [-0,08; 0,55] 0,149
	Tag 6	38	0,26 (0,685)	0,08 (0,125)	34	0,12 (0,409)	-0,05 (0,108)	0,13 [-0,19; 0,46] 0,417	
	Tag 15	37	0,27 (0,804)	0,15 (0,132)	33	0,12 (0,415)	-0,12 (0,115)	0,27 [-0,07; 0,61] 0,122	

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	23	0,17 (0,576)	-0,03 (0,131)	28	0,07 (0,378)	-0,20 (0,111)	0,18 [-0,16; 0,52] 0,295
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,19 [0,02; 0,36] 0,027 SMD [95%-KI]: 0,27 [0,04; 0,51]
Alter II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	<75 Jahre	Baseline	297	0,36 (0,758)	-	315	0,34 (0,734)	-	-
		Tag 3	350	0,31 (0,653)	-0,01 (0,029)	368	0,30 (0,703)	-0,04 (0,028)	0,03 [-0,05; 0,11] 0,428
		Tag 6	321	0,23 (0,585)	-0,10 (0,030)	329	0,29 (0,703)	-0,01 (0,029)	-0,10 [-0,18; -0,02] 0,020 SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,24; -0,02]
		Tag 15	293	0,13 (0,455)	-0,16 (0,031)	297	0,11 (0,424)	-0,23 (0,031)	0,07 [-0,02; 0,15] 0,121
		Tag 29	238	0,05 (0,293)	-0,24 (0,032)	241	0,05 (0,276)	-0,27 (0,031)	0,04 [-0,05; 0,13] 0,407

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,02; 0,05] 0,425
	≥75 Jahre	Baseline	12	0,08 (0,289)	-	10	0,00 (0,000)	-	-
		Tag 3	13	0,62 (1,044)	0,38 (0,276)	7	0,14 (0,378)	0,02 (0,335)	0,36 [-0,49; 1,22] 0,401
		Tag 6	12	0,50 (1,000)	0,48 (0,279)	4	0,00 (0,000)	0,17 (0,367)	0,31 [-0,60; 1,22] 0,501
		Tag 15	12	0,42 (0,996)	0,50 (0,308)	3	1,00 (1,000)	0,47 (0,419)	0,03 [-0,99; 1,06] 0,949
		Tag 29	12	0,33 (0,778)	0,25 (0,276)	4	0,00 (0,000)	0,03 (0,359)	0,21 [-0,68; 1,11] 0,636
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	0,29 (0,684)	-	156	0,35 (0,742)	-	-
		Tag 3	171	0,29 (0,655)	-0,02 (0,044)	190	0,30 (0,712)	-0,05 (0,042)	0,03 [-0,09; 0,14] 0,654

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	155	0,13 (0,422)	-0,19 (0,045)	170	0,28 (0,730)	-0,02 (0,044)	-0,16 [-0,28; -0,05] 0,006 SMD [95%-KI]: -0,23 [-0,39; -0,07]
		Tag 15	143	0,12 (0,467)	-0,20 (0,047)	151	0,09 (0,345)	-0,25 (0,046)	0,05 [-0,07; 0,17] 0,417
		Tag 29	110	0,05 (0,298)	-0,27 (0,049)	115	0,06 (0,305)	-0,30 (0,047)	0,03 [-0,10; 0,15] 0,661
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,05; 0,04] 0,947
		Baseline	169	0,39 (0,795)	-	169	0,32 (0,710)	-	-
	Weiblich	Tag 3	192	0,35 (0,685)	-0,04 (0,044)	185	0,30 (0,686)	-0,08 (0,044)	0,04 [-0,07; 0,16] 0,491
		Tag 6	178	0,34 (0,713)	-0,07 (0,044)	163	0,30 (0,668)	-0,04 (0,045)	-0,03 [-0,15; 0,09] 0,608
		Tag 15	162	0,15 (0,506)	-0,16 (0,047)	149	0,15 (0,516)	-0,24 (0,047)	0,08 [-0,05; 0,20] 0,232

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	140	0,08 (0,361)	-0,25 (0,047)	130	0,05 (0,245)	-0,30 (0,048)	0,05 [-0,08; 0,17] 0,452
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,03; 0,07] 0,378
Abstammung (Interaktions-p-Wert: 0,009)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	184	0,38 (0,794)	-	176	0,39 (0,770)	-	-
		Tag 3	236	0,30 (0,664)	-0,08 (0,044)	227	0,30 (0,726)	-0,10 (0,045)	0,03 [-0,09; 0,14] 0,643
		Tag 6	218	0,28 (0,642)	-0,12 (0,045)	210	0,25 (0,615)	-0,10 (0,047)	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,833
		Tag 15	212	0,15 (0,521)	-0,19 (0,045)	191	0,11 (0,415)	-0,28 (0,048)	0,10 [-0,02; 0,22] 0,102
		Tag 29	160	0,10 (0,407)	-0,26 (0,047)	145	0,06 (0,294)	-0,33 (0,049)	0,07 [-0,05; 0,19] 0,267
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
		Baseline	12	1,17 (1,193)	-	19	0,58 (1,017)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Schwarze oder Afro-amerikaner:innen	Tag 3	13	0,46 (0,776)	-0,11 (0,231)	17	0,47 (0,717)	-0,33 (0,195)	0,21 [-0,32; 0,74] 0,428
		Tag 6	12	0,50 (1,000)	-0,29 (0,230)	15	0,53 (0,834)	-0,13 (0,199)	-0,17 [-0,70; 0,37] 0,540
		Tag 15	10	0,30 (0,675)	-0,17 (0,245)	13	0,23 (0,599)	-0,60 (0,205)	0,43 [-0,14; 1,00] 0,140
		Tag 29	8	0,13 (0,354)	-0,66 (0,262)	9	0,00 (0,000)	-0,89 (0,223)	0,23 [-0,39; 0,85] 0,464
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,25 [0,02; 0,48] 0,036 SMD [95%-KI]: 0,23 [0,03; 0,43]
	Indianer:innen oder Alaska-Ureinwohner:innen	Baseline	89	0,22 (0,538)	-	110	0,25 (0,627)	-	-
		Tag 3	86	0,35 (0,699)	0,07 (0,048)	104	0,24 (0,599)	-0,03 (0,043)	0,10 [-0,03; 0,22] 0,119
		Tag 6	77	0,14 (0,420)	-0,11 (0,049)	84	0,27 (0,750)	0,00 (0,046)	-0,11 [-0,24; 0,02] 0,098

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	61	0,08 (0,331)	-0,18 (0,055)	76	0,05 (0,225)	-0,20 (0,049)	0,02 [-0,12; 0,16] 0,794
		Tag 29	68	0,00 (0,000)	-0,22 (0,052)	79	0,05 (0,273)	-0,22 (0,047)	0,00 [-0,14; 0,13] 0,979
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,07; 0,02] 0,280
		Baseline	9	0,11 (0,333)	-	8	0,13 (0,354)	-	-
	Asiat:innen	Tag 3	10	0,20 (0,632)	-0,04 (0,206)	8	0,38 (0,744)	0,20 (0,210)	-0,25 [-0,82; 0,32] 0,391
		Tag 6	9	0,00 (0,000)	-0,11 (0,211)	8	0,88 (1,356)	0,73 (0,215)	-0,84 [-1,42; -0,25] 0,005 SMD [95%-KI]: -2,44 [-4,13; -0,74]
		Tag 15	8	0,25 (0,707)	0,02 (0,217)	5	0,60 (1,342)	0,26 (0,231)	-0,25 [-0,86; 0,37] 0,430
		Tag 29	6	0,00 (0,000)	-0,11 (0,236)	6	0,00 (0,000)	0,01 (0,222)	-0,12 [-0,75; 0,51] 0,710

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,29 [-0,57; -0,01] 0,041 SMD [95%-KI]: -0,86 [-1,59; -0,12]
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Baseline	15	0,13 (0,516)	-	12	0,00 (0,000)	-	-
		Tag 3	18	0,39 (0,608)	0,26 (0,092)	19	0,47 (0,841)	0,17 (0,104)	0,08 [-0,18; 0,35] 0,540
		Tag 6	17	0,24 (0,562)	0,12 (0,092)	16	0,38 (0,806)	0,19 (0,103)	-0,07 [-0,34; 0,20] 0,606
		Tag 15	14	0,00 (0,000)	-0,04 (0,100)	15	0,33 (0,724)	-0,03 (0,104)	-0,01 [-0,29; 0,27] 0,951
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-0,03 (0,118)	6	0,00 (0,000)	-0,08 (0,128)	0,05 [-0,29; 0,39] 0,780
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,08; 0,09] 0,880
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	≤5 Tage	Baseline	180	0,29 (0,707)	-	185	0,31 (0,714)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	230	0,27 (0,601)	-0,06 (0,039)	227	0,29 (0,654)	-0,06 (0,038)	0,00 [-0,10; 0,11] 0,945
		Tag 6	204	0,17 (0,481)	-0,14 (0,039)	202	0,30 (0,727)	0,01 (0,040)	-0,15 [-0,26; -0,05] 0,005 SMD [95%-KI]: -0,21 [-0,36; -0,06]
		Tag 15	199	0,11 (0,394)	-0,21 (0,040)	185	0,14 (0,491)	-0,21 (0,041)	0,00 [-0,10; 0,11] 0,929
		Tag 29	156	0,05 (0,273)	-0,28 (0,042)	146	0,05 (0,282)	-0,30 (0,042)	0,03 [-0,09; 0,14] 0,659
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,07; 0,01] 0,169
		Baseline	129	0,42 (0,797)	-	140	0,36 (0,740)	-	-
	>5 Tage	Tag 3	133	0,41 (0,770)	0,01 (0,053)	148	0,31 (0,764)	-0,09 (0,051)	0,10 [-0,04; 0,23] 0,162
		Tag 6	129	0,36 (0,748)	-0,09 (0,054)	131	0,27 (0,657)	-0,10 (0,053)	0,01 [-0,13; 0,15] 0,869

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	106	0,20 (0,624)	-0,14 (0,057)	115	0,09 (0,339)	-0,30 (0,055)	0,16 [0,02; 0,31] 0,030 SMD [95%-KI]: 0,21 [0,02; 0,40]
		Tag 29	94	0,10 (0,417)	-0,23 (0,057)	99	0,05 (0,262)	-0,31 (0,055)	0,08 [-0,07; 0,22] 0,304
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,09 [0,03; 0,15] 0,006 SMD [95%-KI]: 0,11 [0,03; 0,19]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: 0,009)									
		Baseline	66	0,15 (0,472)	-	66	0,27 (0,646)	-	-
		Tag 3	81	0,23 (0,554)	0,01 (0,055)	76	0,25 (0,695)	-0,03 (0,055)	0,04 [-0,11; 0,18] 0,635
		Tag 6	70	0,19 (0,490)	-0,02 (0,056)	72	0,26 (0,650)	0,07 (0,057)	-0,10 [-0,25; 0,06] 0,221
		Tag 15	71	0,06 (0,232)	-0,13 (0,057)	63	0,17 (0,493)	-0,16 (0,061)	0,02 [-0,14; 0,18] 0,784
TACKLE	<25%								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	54	0,02 (0,136)	-0,18 (0,061)	45	0,07 (0,330)	-0,23 (0,063)	0,05 [-0,12; 0,22] 0,552
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,07; 0,05] 0,843
		Baseline	60	0,28 (0,691)	-	56	0,25 (0,640)	-	-
	25-50%	Tag 3	77	0,32 (0,677)	-0,03 (0,070)	69	0,29 (0,621)	-0,02 (0,072)	-0,01 [-0,19; 0,18] 0,939
		Tag 6	72	0,17 (0,475)	-0,13 (0,071)	58	0,33 (0,825)	0,04 (0,074)	-0,17 [-0,36; 0,02] 0,082
		Tag 15	68	0,15 (0,497)	-0,19 (0,072)	54	0,17 (0,637)	-0,18 (0,078)	-0,01 [-0,20; 0,19] 0,943
		Tag 29	48	0,06 (0,320)	-0,27 (0,077)	50	0,02 (0,141)	-0,30 (0,077)	0,04 [-0,17; 0,24] 0,736
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,13; 0,02] 0,153
	50-75%	Baseline	54	0,48 (0,906)	-	63	0,41 (0,835)	-	-
		Tag 3	72	0,24 (0,569)	-0,17 (0,077)	82	0,33 (0,649)	-0,15 (0,072)	-0,02 [-0,22; 0,18] 0,861

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	62	0,16 (0,486)	-0,30 (0,078)	72	0,31 (0,725)	-0,11 (0,075)	-0,19 [-0,40; 0,01] 0,066
		Tag 15	60	0,12 (0,415)	-0,33 (0,082)	68	0,09 (0,334)	-0,33 (0,077)	0,00 [-0,21; 0,21] 1,000
		Tag 29	54	0,07 (0,328)	-0,41 (0,080)	51	0,08 (0,337)	-0,40 (0,079)	-0,01 [-0,22; 0,21] 0,953
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,10; 0,06] 0,590
		Baseline	129	0,42 (0,797)	-	140	0,36 (0,740)	-	-
	≥75%	Tag 3	133	0,41 (0,770)	0,01 (0,053)	148	0,31 (0,764)	-0,09 (0,051)	0,10 [-0,04; 0,23] 0,162
	Tag 6	129	0,36 (0,748)	-0,09 (0,054)	131	0,27 (0,657)	-0,10 (0,053)	0,01 [-0,13; 0,15] 0,869	
	Tag 15	106	0,20 (0,624)	-0,14 (0,057)	115	0,09 (0,339)	-0,30 (0,055)	0,16 [0,02; 0,31] 0,030 SMD [95%-KI]: 0,21 [0,02; 0,40]	

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	94	0,10 (0,417)	-0,23 (0,057)	99	0,05 (0,262)	-0,31 (0,055)	0,08 [-0,07; 0,22] 0,304
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,09 [0,03; 0,15] 0,006 SMD [95%-KI]: 0,11 [0,03; 0,19]
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
		Baseline	37	0,16 (0,501)	-	38	0,13 (0,475)	-	-
		Tag 3	39	0,26 (0,549)	0,07 (0,042)	39	0,15 (0,432)	-0,06 (0,041)	0,13 [0,01; 0,24] 0,032 SMD [95%-KI]: 0,26 [0,02; 0,50]
		Tag 6	37	0,16 (0,442)	0,00 (0,043)	37	0,03 (0,164)	-0,14 (0,043)	0,14 [0,02; 0,25] 0,023 SMD [95%-KI]: 0,28 [0,04; 0,52]
		Tag 15	34	0,00 (0,000)	-0,16 (0,045)	30	0,00 (0,000)	-0,14 (0,047)	-0,02 [-0,14; 0,11] 0,801
TACKLE	Niedrig								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	28	0,00 (0,000)	-0,18 (0,047)	27	0,00 (0,000)	-0,14 (0,049)	-0,04 [-0,18; 0,09] 0,530
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,06; 0,01] 0,243
		Baseline	272	0,37 (0,772)	-	287	0,36 (0,748)	-	-
	Hoch	Tag 3	324	0,33 (0,684)	0,00 (0,033)	336	0,32 (0,722)	-0,03 (0,033)	0,03 [-0,06; 0,12] 0,501
		Tag 6	296	0,25 (0,622)	-0,10 (0,034)	296	0,32 (0,733)	0,02 (0,034)	-0,12 [-0,21; -0,02] 0,015 SMD [95%-KI]: -0,15 [-0,28; -0,03]
		Tag 15	271	0,15 (0,515)	-0,14 (0,036)	270	0,13 (0,461)	-0,23 (0,036)	0,08 [-0,01; 0,18] 0,094
		Tag 29	222	0,08 (0,354)	-0,22 (0,036)	218	0,06 (0,290)	-0,29 (0,036)	0,06 [-0,04; 0,16] 0,216
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,01; 0,07] 0,189

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: 0,002)									
TACKLE	<30 ng/mL	Baseline	199	0,31 (0,712)	-	217	0,38 (0,761)	-	-
		Tag 3	241	0,29 (0,623)	-0,04 (0,040)	248	0,29 (0,707)	-0,09 (0,039)	0,05 [-0,06; 0,15] 0,376
		Tag 6	221	0,26 (0,641)	-0,10 (0,041)	216	0,26 (0,645)	-0,06 (0,040)	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,472
		Tag 15	206	0,13 (0,471)	-0,18 (0,042)	196	0,11 (0,422)	-0,25 (0,042)	0,07 [-0,04; 0,18] 0,209
		Tag 29	170	0,08 (0,361)	-0,23 (0,043)	171	0,05 (0,262)	-0,30 (0,042)	0,08 [-0,04; 0,19] 0,190
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,02; 0,08] 0,208
	≥30 ng/mL	Baseline	59	0,34 (0,822)	-	52	0,29 (0,750)	-	-
		Tag 3	65	0,34 (0,691)	-0,02 (0,063)	69	0,28 (0,662)	0,00 (0,066)	-0,01 [-0,18; 0,15] 0,878
		Tag 6	63	0,19 (0,535)	-0,13 (0,064)	62	0,27 (0,657)	-0,04 (0,068)	-0,09 [-0,26; 0,08] 0,280

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	54	0,13 (0,516)	-0,09 (0,069)	56	0,07 (0,322)	-0,31 (0,072)	0,22 [0,04; 0,40] 0,018 SMD [95%-KI]: 0,28 [0,05; 0,51]
		Tag 29	44	0,05 (0,302)	-0,29 (0,069)	38	0,00 (0,000)	-0,34 (0,074)	0,05 [-0,14; 0,24] 0,597
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,10 [0,03; 0,17] 0,005 SMD [95%-KI]: 0,12 [0,04; 0,21]
Ausgangswert von Zink (Interaktions-p-Wert: 0,005)									
		Baseline	230	0,32 (0,742)	-	238	0,36 (0,759)	-	-
		Tag 3	274	0,31 (0,642)	-0,04 (0,037)	271	0,31 (0,731)	-0,03 (0,036)	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,855
TACKLE	<100 ug/dL	Tag 6	253	0,25 (0,628)	-0,12 (0,038)	234	0,28 (0,673)	-0,01 (0,038)	-0,11 [-0,21; -0,01] 0,037 SMD [95%-KI]: -0,14 [-0,27; -0,01]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	233	0,13 (0,474)	-0,17 (0,039)	214	0,10 (0,410)	-0,25 (0,040)	0,09 [-0,02; 0,19] 0,105
		Tag 29	190	0,07 (0,342)	-0,26 (0,040)	176	0,03 (0,211)	-0,30 (0,040)	0,04 [-0,06; 0,15] 0,437
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,03; 0,06] 0,534
	≥100 ug/dL	Baseline	27	0,30 (0,669)	-	26	0,31 (0,736)	-	-
		Tag 3	29	0,24 (0,577)	-0,07 (0,078)	33	0,21 (0,485)	-0,21 (0,079)	0,13 [-0,08; 0,35] 0,228
		Tag 6	25	0,12 (0,440)	-0,15 (0,080)	30	0,13 (0,434)	-0,34 (0,082)	0,18 [-0,04; 0,40] 0,113
		Tag 15	23	0,09 (0,417)	-0,28 (0,087)	30	0,10 (0,403)	-0,31 (0,083)	0,03 [-0,20; 0,27] 0,770
		Tag 29	21	0,10 (0,436)	-0,24 (0,084)	26	0,08 (0,392)	-0,34 (0,083)	0,10 [-0,13; 0,33] 0,383
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,10 [0,00; 0,19] 0,055

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Positiv	Baseline	43	0,40 (0,821)	-	51	0,33 (0,739)	-	-
		Tag 3	47	0,26 (0,642)	-0,14 (0,060)	54	0,13 (0,391)	-0,19 (0,056)	0,06 [-0,10; 0,21] 0,476
		Tag 6	43	0,05 (0,305)	-0,27 (0,061)	53	0,23 (0,609)	-0,05 (0,057)	-0,22 [-0,38; -0,06] 0,006 SMD [95%-KI]: -0,28 [-0,49; -0,08]
		Tag 15	37	0,05 (0,329)	-0,31 (0,064)	49	0,12 (0,331)	-0,22 (0,058)	-0,09 [-0,25; 0,08] 0,305
		Tag 29	28	0,00 (0,000)	-0,30 (0,068)	40	0,05 (0,221)	-0,28 (0,060)	-0,02 [-0,19; 0,15] 0,827
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,14; -0,02] 0,008 SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,18; -0,03]
	Negativ	Baseline	260	0,34 (0,741)	-	270	0,34 (0,727)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	308	0,32 (0,668)	-0,02 (0,036)	315	0,33 (0,739)	-0,05 (0,035)	0,03 [-0,06; 0,12] 0,498
		Tag 6	283	0,28 (0,637)	-0,10 (0,036)	275	0,28 (0,687)	-0,06 (0,037)	-0,04 [-0,14; 0,05] 0,406
		Tag 15	261	0,15 (0,508)	-0,16 (0,038)	246	0,12 (0,462)	-0,26 (0,038)	0,10 [0,00; 0,20] 0,054
		Tag 29	218	0,08 (0,357)	-0,26 (0,038)	201	0,05 (0,286)	-0,32 (0,039)	0,06 [-0,04; 0,16] 0,261
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [0,00; 0,08] 0,080
Schüttelfrost									
Alter I (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
		Baseline	282	0,82 (0,981)	-	283	0,77 (0,895)	-	-
TACKLE	<65 Jahre	Tag 3	323	0,35 (0,712)	-0,39 (0,025)	333	0,34 (0,656)	-0,44 (0,024)	0,04 [-0,03; 0,11] 0,224
		Tag 6	295	0,10 (0,391)	-0,68 (0,025)	299	0,23 (0,581)	-0,54 (0,026)	-0,14 [-0,21; -0,07] <0,001

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	268	0,03 (0,218)	-0,74 (0,027)	267	0,04 (0,278)	-0,72 (0,027)	-0,02 [-0,09; 0,06] 0,657
		Tag 29	227	0,02 (0,162)	-0,75 (0,028)	217	0,03 (0,190)	-0,76 (0,029)	0,02 [-0,06; 0,09] 0,707
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,04; 0,00] 0,067
	≥65 Jahre	Baseline	27	0,63 (0,839)	-	42	0,64 (0,906)	-	-
		Tag 3	39	0,33 (0,621)	-0,26 (0,087)	42	0,29 (0,554)	-0,38 (0,070)	0,12 [-0,10; 0,34] 0,286
		Tag 6	38	0,18 (0,563)	-0,38 (0,085)	34	0,06 (0,343)	-0,61 (0,076)	0,23 [0,01; 0,46] 0,040 SMD [95%-KI]: 0,27 [0,01; 0,52]
		Tag 15	37	0,08 (0,363)	-0,55 (0,090)	33	0,00 (0,000)	-0,70 (0,079)	0,15 [-0,09; 0,38] 0,213
		Tag 29	23	0,09 (0,417)	-0,63 (0,094)	28	0,00 (0,000)	-0,71 (0,081)	0,09 [-0,16; 0,33] 0,487

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29						0,11 [0,03; 0,19] 0,009 SMD [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,21]	
Alter II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	<75 Jahre	Baseline	297	0,80 (0,977)	-	315	0,76 (0,901)	-	-
		Tag 3	349	0,34 (0,700)	-0,39 (0,024)	368	0,34 (0,648)	-0,43 (0,023)	0,04 [-0,03; 0,10] 0,265
		Tag 6	321	0,09 (0,376)	-0,68 (0,024)	329	0,21 (0,566)	-0,55 (0,024)	-0,13 [-0,20; -0,06] <0,001
		Tag 15	293	0,03 (0,209)	-0,73 (0,026)	297	0,04 (0,264)	-0,72 (0,026)	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,762
		Tag 29	238	0,02 (0,158)	-0,74 (0,027)	241	0,02 (0,181)	-0,76 (0,027)	0,01 [-0,06; 0,09] 0,708
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,04; 0,00] 0,118
	≥75 Jahre	Baseline	12	0,67 (0,778)	-	10	0,50 (0,707)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	13	0,46 (0,776)	-0,12 (0,193)	7	0,14 (0,378)	-0,55 (0,225)	0,43 [-0,16; 1,01] 0,150
		Tag 6	12	0,58 (0,900)	-0,07 (0,190)	4	0,00 (0,000)	-0,70 (0,271)	0,63 [-0,02; 1,28] 0,058
		Tag 15	12	0,25 (0,622)	-0,44 (0,207)	3	0,00 (0,000)	-0,66 (0,321)	0,22 [-0,53; 0,97] 0,571
		Tag 29	12	0,17 (0,577)	-0,54 (0,193)	4	0,00 (0,000)	-0,73 (0,270)	0,19 [-0,46; 0,85] 0,563
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,15 [-0,13; 0,44] 0,278
Abstammung (Interaktions-p-Wert: 0,002)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	184	0,88 (1,017)	-	176	0,80 (0,944)	-	-
		Tag 3	235	0,38 (0,726)	-0,40 (0,033)	227	0,32 (0,650)	-0,54 (0,034)	0,14 [0,05; 0,23] 0,002 SMD [95%-KI]: 0,14 [0,05; 0,23]
		Tag 6	218	0,12 (0,417)	-0,75 (0,034)	210	0,17 (0,517)	-0,68 (0,035)	-0,06 [-0,16; 0,03] 0,166

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	212	0,05 (0,253)	-0,83 (0,034)	191	0,04 (0,279)	-0,83 (0,037)	-0,01 [-0,10; 0,09] 0,918
		Tag 29	160	0,04 (0,248)	-0,84 (0,037)	145	0,01 (0,117)	-0,90 (0,040)	0,07 [-0,03; 0,17] 0,196
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,02; 0,03] 0,580
	Schwarze oder Afro- amerikaner:innen	Baseline	12	1,50 (1,243)	-	19	1,00 (0,816)	-	-
		Tag 3	13	0,31 (0,630)	-0,95 (0,185)	17	0,35 (0,606)	-0,87 (0,154)	-0,07 [-0,50; 0,35] 0,738
		Tag 6	12	0,25 (0,866)	-1,01 (0,184)	15	0,47 (0,915)	-0,75 (0,158)	-0,25 [-0,68; 0,18] 0,247
		Tag 15	10	0,00 (0,000)	-0,99 (0,197)	13	0,00 (0,000)	-1,20 (0,163)	0,22 [-0,24; 0,68] 0,358
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-1,31 (0,212)	9	0,22 (0,667)	-1,10 (0,179)	-0,22 [-0,72; 0,29] 0,405
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,14 [-0,04; 0,32] 0,115
		Baseline	89	0,57 (0,796)	-	110	0,70 (0,830)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Indianer:innen oder Alaska-Ur- einwohner:innen	Tag 3	86	0,23 (0,607)	-0,39 (0,039)	104	0,33 (0,614)	-0,31 (0,035)	-0,08 [-0,18; 0,02] 0,111
		Tag 6	77	0,04 (0,195)	-0,55 (0,040)	84	0,19 (0,502)	-0,44 (0,038)	-0,12 [-0,22; -0,01] 0,033 SMD [95%-KI]: -0,14 [-0,27; -0,01]
		Tag 15	61	0,00 (0,000)	-0,58 (0,045)	76	0,01 (0,115)	-0,61 (0,040)	0,03 [-0,09; 0,14] 0,655
		Tag 29	68	0,00 (0,000)	-0,59 (0,043)	79	0,03 (0,158)	-0,58 (0,039)	0,00 [-0,12; 0,11] 0,954
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,05; 0,01] 0,226
		Baseline	9	0,67 (1,000)	-	8	0,38 (1,061)	-	-
	Asiat:innen	Tag 3	10	0,20 (0,422)	-0,36 (0,150)	8	0,50 (0,756)	0,01 (0,154)	-0,37 [-0,79; 0,05] 0,083
		Tag 6	9	0,00 (0,000)	-0,58 (0,154)	8	0,50 (0,926)	-0,25 (0,159)	-0,33 [-0,76; 0,10] 0,133

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	8	0,00 (0,000)	-0,57 (0,160)	5	0,60 (0,894)	0,04 (0,175)	-0,61 [-1,07; -0,15] 0,010 SMD [95%-KI]: -0,59 [-1,04; -0,15]
		Tag 29	6	0,00 (0,000)	-0,66 (0,178)	6	0,00 (0,000)	-0,30 (0,166)	-0,36 [-0,83; 0,11] 0,136
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,23 [-0,41; -0,06] 0,014 SMD [95%-KI]: -0,23 [-0,38; -0,07]
	Ur- einwohner:innen Hawaiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Baseline	15	0,67 (0,724)	-	12	0,42 (0,669)	-	-
		Tag 3	18	0,56 (0,922)	-0,13 (0,101)	19	0,42 (0,769)	-0,21 (0,115)	0,07 [-0,22; 0,37] 0,625
		Tag 6	17	0,24 (0,664)	-0,43 (0,100)	16	0,44 (0,727)	-0,15 (0,114)	-0,28 [-0,58; 0,01] 0,060
		Tag 15	14	0,14 (0,535)	-0,59 (0,110)	15	0,00 (0,000)	-0,56 (0,115)	-0,03 [-0,34; 0,28] 0,849

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-0,49 (0,133)	6	0,00 (0,000)	-0,66 (0,145)	0,17 [-0,21; 0,56] 0,381
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,07 [-0,15; 0,01] 0,102
Region (Interaktions-p-Wert: 0,031)									
TACKLE	US	Baseline	44	1,00 (0,940)	-	23	1,39 (1,118)	-	-
		Tag 3	56	0,36 (0,699)	-0,68 (0,093)	31	0,71 (0,938)	-0,36 (0,128)	-0,32 [-0,61; -0,03] 0,030 SMD [95%-KI]: -0,32 [-0,61; -0,03]
		Tag 6	46	0,07 (0,442)	-1,02 (0,097)	30	0,27 (0,583)	-0,85 (0,132)	-0,17 [-0,47; 0,13] 0,269
		Tag 15	43	0,07 (0,338)	-0,95 (0,100)	23	0,22 (0,736)	-0,84 (0,143)	-0,11 [-0,43; 0,21] 0,495
		Tag 29	39	0,00 (0,000)	-1,11 (0,102)	19	0,00 (0,000)	-1,32 (0,140)	0,21 [-0,12; 0,53] 0,211

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,11; 0,10] 0,888
	Europa	Baseline	105	0,82 (1,045)	-	114	0,68 (0,926)	-	-
		Tag 3	150	0,32 (0,659)	-0,35 (0,038)	156	0,30 (0,606)	-0,45 (0,037)	0,10 [0,00; 0,20] 0,059
		Tag 6	142	0,14 (0,455)	-0,62 (0,039)	145	0,14 (0,495)	-0,64 (0,038)	0,02 [-0,09; 0,12] 0,742
		Tag 15	144	0,03 (0,218)	-0,74 (0,039)	137	0,02 (0,190)	-0,73 (0,040)	-0,01 [-0,11; 0,10] 0,881
		Tag 29	103	0,04 (0,239)	-0,72 (0,043)	108	0,01 (0,096)	-0,76 (0,042)	0,04 [-0,07; 0,16] 0,491
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,05] 0,194
	Andere	Baseline	160	0,73 (0,923)	-	188	0,72 (0,820)	-	-
		Tag 3	156	0,37 (0,746)	-0,38 (0,033)	188	0,30 (0,600)	-0,44 (0,030)	0,07 [-0,02; 0,15] 0,115
		Tag 6	145	0,10 (0,360)	-0,64 (0,034)	158	0,27 (0,612)	-0,48 (0,032)	-0,16 [-0,25; -0,08] <0,001

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	118	0,03 (0,224)	-0,71 (0,037)	140	0,02 (0,145)	-0,71 (0,034)	0,01 [-0,09; 0,11] 0,856
		Tag 29	108	0,02 (0,192)	-0,70 (0,038)	118	0,04 (0,241)	-0,70 (0,035)	0,00 [-0,10; 0,10] 0,967
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,05; 0,00] 0,102
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: 0,013)									
TACKLE	<25%	Baseline	66	0,70 (0,928)	-	66	0,76 (0,946)	-	-
		Tag 3	81	0,41 (0,755)	-0,23 (0,052)	76	0,34 (0,664)	-0,36 (0,051)	0,13 [-0,01; 0,27] 0,076
		Tag 6	70	0,10 (0,422)	-0,60 (0,054)	72	0,26 (0,650)	-0,43 (0,054)	-0,18 [-0,32; -0,03] 0,018 SMD [95%-KI]: -0,19 [-0,35; -0,03]
		Tag 15	71	0,04 (0,264)	-0,68 (0,055)	63	0,00 (0,000)	-0,71 (0,058)	0,03 [-0,13; 0,18] 0,722
		Tag 29	54	0,00 (0,000)	-0,70 (0,061)	45	0,07 (0,330)	-0,67 (0,063)	-0,02 [-0,19; 0,15] 0,781

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,08; 0,00] 0,067
	25-50%	Baseline	60	0,87 (0,947)	-	56	0,79 (0,889)	-	-
		Tag 3	76	0,30 (0,611)	-0,53 (0,057)	69	0,32 (0,630)	-0,49 (0,058)	-0,04 [-0,20; 0,11] 0,588
		Tag 6	72	0,08 (0,325)	-0,75 (0,058)	58	0,24 (0,630)	-0,65 (0,062)	-0,10 [-0,26; 0,06] 0,241
		Tag 15	68	0,01 (0,121)	-0,83 (0,059)	54	0,11 (0,502)	-0,71 (0,064)	-0,12 [-0,28; 0,05] 0,158
		Tag 29	48	0,00 (0,000)	-0,85 (0,066)	50	0,02 (0,141)	-0,85 (0,065)	0,00 [-0,18; 0,18] 0,994
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
	50-75%	Baseline	54	1,13 (1,082)	-	63	0,78 (0,906)	-	-
		Tag 3	72	0,36 (0,657)	-0,57 (0,062)	82	0,39 (0,662)	-0,62 (0,057)	0,05 [-0,11; 0,21] 0,506

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	62	0,13 (0,383)	-0,82 (0,063)	72	0,26 (0,605)	-0,74 (0,060)	-0,08 [-0,25; 0,08] 0,324
		Tag 15	60	0,07 (0,312)	-0,93 (0,067)	68	0,01 (0,121)	-0,98 (0,061)	0,04 [-0,13; 0,22] 0,611
		Tag 29	54	0,11 (0,420)	-0,87 (0,065)	51	0,02 (0,140)	-0,98 (0,065)	0,11 [-0,07; 0,28] 0,236
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,06 [0,01; 0,11] 0,028 SMD [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,11]
	≥75%	Baseline	129	0,68 (0,927)	-	140	0,73 (0,880)	-	-
		Tag 3	133	0,32 (0,744)	-0,35 (0,037)	148	0,30 (0,635)	-0,41 (0,036)	0,06 [-0,04; 0,16] 0,221
		Tag 6	129	0,12 (0,468)	-0,61 (0,038)	131	0,14 (0,443)	-0,54 (0,038)	-0,07 [-0,17; 0,03] 0,178
		Tag 15	106	0,04 (0,236)	-0,64 (0,041)	115	0,03 (0,227)	-0,67 (0,040)	0,03 [-0,08; 0,14] 0,636

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	94	0,00 (0,000)	-0,68 (0,042)	99	0,01 (0,101)	-0,71 (0,041)	0,03 [-0,08; 0,14] 0,612
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,02; 0,04] 0,412
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,62 (0,893)	-	38	0,61 (0,718)	-	-
		Tag 3	39	0,21 (0,522)	-0,43 (0,044)	39	0,28 (0,605)	-0,38 (0,043)	-0,05 [-0,17; 0,07] 0,377
		Tag 6	37	0,03 (0,164)	-0,60 (0,044)	37	0,11 (0,315)	-0,54 (0,044)	-0,06 [-0,19; 0,06] 0,318
		Tag 15	34	0,03 (0,171)	-0,63 (0,047)	30	0,07 (0,254)	-0,59 (0,050)	-0,04 [-0,17; 0,09] 0,564
		Tag 29	28	0,04 (0,189)	-0,63 (0,051)	27	0,04 (0,192)	-0,63 (0,053)	0,00 [-0,14; 0,14] 0,994
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Hoch	Baseline	272	0,82 (0,979)	-	287	0,77 (0,917)	-	-
		Tag 3	323	0,36 (0,719)	-0,37 (0,026)	336	0,34 (0,650)	-0,44 (0,025)	0,07 [-0,01; 0,14] 0,073
		Tag 6	296	0,12 (0,434)	-0,66 (0,027)	296	0,22 (0,586)	-0,55 (0,027)	-0,11 [-0,19; -0,04] 0,004 SMD [95%-KI]: -0,12 [-0,20; -0,04]
		Tag 15	271	0,04 (0,248)	-0,74 (0,029)	270	0,03 (0,264)	-0,74 (0,028)	0,00 [-0,07; 0,08] 0,918
		Tag 29	222	0,02 (0,201)	-0,75 (0,030)	218	0,02 (0,178)	-0,78 (0,030)	0,02 [-0,06; 0,11] 0,556
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,03; 0,02] 0,817
		Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: 0,004)							
TACKLE	<30 ng/mL	Baseline	199	0,74 (0,964)	-	217	0,71 (0,890)	-	-
		Tag 3	240	0,31 (0,665)	-0,38 (0,031)	248	0,32 (0,636)	-0,41 (0,030)	0,04 [-0,05; 0,12] 0,382

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	221	0,13 (0,450)	-0,63 (0,032)	216	0,21 (0,538)	-0,51 (0,031)	-0,13 [-0,21; -0,04] 0,004 SMD [95%-KI]: -0,14 [-0,23; -0,04]
		Tag 15	206	0,05 (0,275)	-0,69 (0,033)	196	0,04 (0,284)	-0,69 (0,033)	0,00 [-0,09; 0,09] 0,990
		Tag 29	170	0,04 (0,241)	-0,69 (0,034)	171	0,02 (0,152)	-0,71 (0,034)	0,02 [-0,07; 0,12] 0,615
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,03; 0,02] 0,590
	≥30 ng/mL	Baseline	59	0,73 (0,962)	-	52	0,75 (0,837)	-	-
		Tag 3	65	0,31 (0,660)	-0,45 (0,048)	69	0,29 (0,597)	-0,47 (0,049)	0,02 [-0,11; 0,15] 0,741
		Tag 6	63	0,03 (0,177)	-0,72 (0,048)	62	0,16 (0,549)	-0,60 (0,053)	-0,12 [-0,25; 0,02] 0,082
		Tag 15	54	0,04 (0,191)	-0,72 (0,053)	56	0,04 (0,267)	-0,71 (0,055)	-0,01 [-0,16; 0,13] 0,852

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	44	0,00 (0,000)	-0,75 (0,055)	38	0,05 (0,324)	-0,74 (0,060)	-0,01 [-0,16; 0,14] 0,894
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,07; 0,00] 0,067
Husten									
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,004)									
TACKLE	<65 Jahre	Baseline	282	1,15 (0,857)	-	283	1,07 (0,766)	-	-
		Tag 3	323	1,01 (0,827)	-0,11 (0,041)	333	1,06 (0,848)	-0,03 (0,040)	-0,08 [-0,19; 0,03] 0,177
		Tag 6	295	0,83 (0,841)	-0,33 (0,041)	299	0,92 (0,890)	-0,13 (0,042)	-0,20 [-0,31; -0,08] 0,001 SMD [95%-KI]: -0,24 [-0,39; -0,10]
		Tag 15	268	0,39 (0,647)	-0,75 (0,043)	267	0,41 (0,639)	-0,68 (0,044)	-0,07 [-0,19; 0,05] 0,242
		Tag 29	227	0,24 (0,529)	-0,87 (0,044)	217	0,19 (0,437)	-0,89 (0,044)	0,03 [-0,10; 0,15] 0,677

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,13; -0,03] 0,002 SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,16; -0,03]
	≥65 Jahre	Baseline	27	1,11 (0,801)	-	42	1,17 (0,853)	-	-
		Tag 3	40	1,15 (0,802)	0,10 (0,129)	42	0,90 (0,759)	-0,25 (0,105)	0,35 [0,02; 0,67] 0,037 SMD [95%-KI]: 0,42 [0,03; 0,81]
		Tag 6	38	0,84 (0,886)	-0,04 (0,129)	34	0,74 (0,710)	-0,36 (0,113)	0,33 [-0,01; 0,66] 0,057
		Tag 15	37	0,43 (0,765)	-0,61 (0,136)	33	0,33 (0,540)	-0,82 (0,119)	0,22 [-0,14; 0,57] 0,230
		Tag 29	23	0,17 (0,491)	-1,04 (0,138)	28	0,18 (0,390)	-0,98 (0,118)	-0,06 [-0,42; 0,30] 0,738

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,18 [0,04; 0,33] 0,015 SMD [95%-KI]: 0,22 [0,05; 0,39]
Alter II (Interaktions-p-Wert: 0,009)									
TACKLE	<75 Jahre	Baseline	297	1,14 (0,852)	-	315	1,09 (0,773)	-	-
		Tag 3	350	1,01 (0,824)	-0,11 (0,039)	368	1,05 (0,840)	-0,05 (0,038)	-0,06 [-0,16; 0,05] 0,292
		Tag 6	321	0,82 (0,832)	-0,33 (0,040)	329	0,91 (0,875)	-0,15 (0,039)	-0,18 [-0,29; -0,07] 0,002 SMD [95%-KI]: -0,22 [-0,35; -0,08]
		Tag 15	293	0,39 (0,651)	-0,74 (0,042)	297	0,40 (0,630)	-0,69 (0,041)	-0,05 [-0,17; 0,06] 0,350
		Tag 29	238	0,23 (0,519)	-0,88 (0,042)	241	0,19 (0,434)	-0,90 (0,042)	0,03 [-0,09; 0,14] 0,637

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,11; -0,02] 0,009 SMD [95%-KI]: -0,08 [-0,14; -0,02]
	≥75 Jahre	Baseline	12	1,25 (0,866)	-	10	1,00 (0,943)	-	-
		Tag 3	13	1,38 (0,768)	0,29 (0,234)	7	0,71 (0,756)	-0,39 (0,277)	0,68 [-0,03; 1,40] 0,061
		Tag 6	12	1,08 (1,165)	0,18 (0,235)	4	0,25 (0,500)	-0,63 (0,324)	0,81 [0,02; 1,60] 0,045 SMD [95%-KI]: 0,90 [0,02; 1,77]
		Tag 15	12	0,58 (0,900)	-0,52 (0,259)	3	0,00 (0,000)	-0,88 (0,384)	0,36 [-0,55; 1,27] 0,439
		Tag 29	12	0,33 (0,651)	-1,04 (0,235)	4	0,00 (0,000)	-0,94 (0,320)	-0,10 [-0,88; 0,69] 0,810
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,24 [-0,17; 0,65] 0,232

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: 0,006)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	1,04 (0,860)	-	156	1,12 (0,778)	-	-
		Tag 3	171	0,98 (0,826)	-0,14 (0,060)	190	1,06 (0,846)	-0,08 (0,057)	-0,07 [-0,22; 0,09] 0,396
		Tag 6	155	0,75 (0,819)	-0,43 (0,061)	170	0,99 (0,961)	-0,15 (0,059)	-0,27 [-0,43; -0,12] 0,001 SMD [95%-KI]: -0,33 [-0,52; -0,14]
		Tag 15	143	0,34 (0,618)	-0,84 (0,063)	151	0,41 (0,656)	-0,73 (0,062)	-0,11 [-0,28; 0,05] 0,178
		Tag 29	110	0,15 (0,411)	-1,03 (0,065)	115	0,18 (0,410)	-0,95 (0,063)	-0,09 [-0,25; 0,08] 0,316
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,11 [-0,18; -0,04] 0,001 SMD [95%-KI]: -0,14 [-0,22; -0,05]
	Weiblich	Baseline	169	1,24 (0,835)	-	169	1,06 (0,777)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	192	1,06 (0,823)	-0,17 (0,056)	185	1,02 (0,834)	-0,16 (0,057)	-0,02 [-0,17; 0,13] 0,808
		Tag 6	178	0,90 (0,864)	-0,32 (0,057)	163	0,81 (0,766)	-0,28 (0,058)	-0,04 [-0,20; 0,11] 0,570
		Tag 15	162	0,44 (0,696)	-0,77 (0,060)	149	0,39 (0,601)	-0,78 (0,061)	0,01 [-0,15; 0,17] 0,939
		Tag 29	140	0,29 (0,594)	-0,87 (0,060)	130	0,19 (0,451)	-0,98 (0,061)	0,11 [-0,05; 0,27] 0,178
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,08; 0,06] 0,734
Abstammung (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	184	1,21 (0,850)	-	176	1,18 (0,779)	-	-
		Tag 3	236	1,09 (0,823)	-0,17 (0,055)	227	1,08 (0,853)	-0,16 (0,057)	-0,02 [-0,16; 0,12] 0,806
		Tag 6	218	0,91 (0,859)	-0,37 (0,056)	210	0,89 (0,845)	-0,34 (0,058)	-0,03 [-0,17; 0,12] 0,710
		Tag 15	212	0,41 (0,679)	-0,85 (0,057)	191	0,37 (0,601)	-0,85 (0,060)	-0,01 [-0,16; 0,14] 0,937

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	160	0,23 (0,513)	-1,04 (0,059)	145	0,19 (0,456)	-1,05 (0,062)	0,02 [-0,14; 0,17] 0,830
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,10; 0,03] 0,247
		Baseline	12	1,58 (0,900)	-	19	1,26 (0,933)	-	-
	Schwarze oder Afro- amerikaner:innen	Tag 3	13	1,08 (0,954)	-0,25 (0,202)	17	0,94 (0,659)	-0,57 (0,169)	0,32 [-0,15; 0,78] 0,179
		Tag 6	12	1,08 (0,900)	-0,33 (0,201)	15	0,80 (0,676)	-0,62 (0,173)	0,29 [-0,18; 0,75] 0,228
		Tag 15	10	0,70 (0,949)	-0,63 (0,215)	13	0,31 (0,480)	-1,19 (0,179)	0,56 [0,06; 1,06] 0,028 SMD [95%-KI]: 0,61 [0,07; 1,15]
		Tag 29	8	0,13 (0,354)	-1,26 (0,230)	9	0,56 (0,527)	-1,12 (0,195)	-0,14 [-0,68; 0,41] 0,623

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,36 [0,17; 0,55] 0,001 SMD [95%-KI]: 0,39 [0,19; 0,59]
	Indianer:innen oder Alaska-Ur- einwohner:innen	Baseline	89	1,03 (0,872)	-	110	0,93 (0,738)	-	-
		Tag 3	86	0,92 (0,857)	-0,09 (0,072)	104	0,99 (0,876)	-0,02 (0,066)	-0,07 [-0,26; 0,11] 0,448
		Tag 6	77	0,61 (0,781)	-0,39 (0,074)	84	0,88 (0,949)	-0,06 (0,069)	-0,33 [-0,52; -0,14] 0,001 SMD [95%-KI]: -0,41 [-0,65; -0,17]
		Tag 15	61	0,34 (0,602)	-0,73 (0,080)	76	0,39 (0,634)	-0,63 (0,073)	-0,10 [-0,30; 0,11] 0,365
		Tag 29	68	0,26 (0,589)	-0,76 (0,076)	79	0,14 (0,348)	-0,86 (0,069)	0,10 [-0,09; 0,30] 0,299
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,14; 0,04] 0,258
	Asiat:innen	Baseline	9	0,78 (0,441)	-	8	0,50 (0,535)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	10	0,80 (0,422)	0,01 (0,225)	8	1,00 (0,535)	0,41 (0,224)	-0,41 [-1,02; 0,21] 0,197
		Tag 6	9	0,67 (0,500)	-0,21 (0,228)	8	1,38 (0,916)	0,78 (0,229)	-0,99 [-1,62; -0,36] 0,002 SMD [95%-KI]: -2,02 [-3,31; -0,74]
		Tag 15	8	0,25 (0,463)	-0,69 (0,234)	5	0,60 (0,894)	0,25 (0,244)	-0,94 [-1,60; -0,28] 0,005 SMD [95%-KI]: -1,93 [-3,28; -0,58]
		Tag 29	6	0,33 (0,516)	-0,61 (0,253)	6	0,17 (0,408)	-0,24 (0,235)	-0,38 [-1,05; 0,30] 0,272
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,70 [-1,04; -0,37] 0,001 SMD [95%-KI]: -1,44 [-2,06; -0,82]
		Baseline	15	1,00 (0,756)	-	12	1,25 (0,622)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Tag 3	18	0,72 (0,669)	-0,45 (0,171)	19	1,00 (0,745)	-0,21 (0,190)	-0,24 [-0,73; 0,25] 0,338
		Tag 6	17	0,71 (0,920)	-0,55 (0,171)	16	1,06 (0,998)	-0,09 (0,188)	-0,46 [-0,95; 0,03] 0,063
		Tag 15	14	0,29 (0,469)	-0,90 (0,185)	15	0,80 (0,862)	-0,52 (0,193)	-0,38 [-0,89; 0,14] 0,152
		Tag 29	8	0,13 (0,354)	-0,93 (0,203)	6	0,33 (0,516)	-0,90 (0,221)	-0,03 [-0,61; 0,55] 0,925
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,34 [-0,54; -0,13] 0,002 SMD [95%-KI]: -0,48 [-0,76; -0,21]
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,97 (0,799)	-	38	0,79 (0,704)	-	-
		Tag 3	39	0,90 (0,821)	-0,02 (0,087)	39	0,69 (0,800)	-0,17 (0,085)	0,15 [-0,08; 0,39] 0,207
		Tag 6	37	0,73 (0,693)	-0,18 (0,087)	37	0,51 (0,731)	-0,28 (0,087)	0,10 [-0,14; 0,34] 0,398

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	34	0,32 (0,589)	-0,63 (0,093)	30	0,20 (0,407)	-0,57 (0,094)	-0,06 [-0,31; 0,20] 0,674
		Tag 29	28	0,14 (0,525)	-0,79 (0,094)	27	0,04 (0,192)	-0,72 (0,094)	-0,07 [-0,33; 0,19] 0,588
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,08; 0,11] 0,747
		Baseline	272	1,17 (0,857)	-	287	1,13 (0,779)	-	-
	Hoch	Tag 3	324	1,04 (0,824)	-0,11 (0,042)	336	1,08 (0,835)	-0,04 (0,041)	-0,06 [-0,18; 0,05] 0,287
		Tag 6	296	0,84 (0,863)	-0,33 (0,043)	296	0,95 (0,880)	-0,14 (0,043)	-0,18 [-0,30; -0,07] 0,002 SMD [95%-KI]: -0,23 [-0,37; -0,08]
		Tag 15	271	0,41 (0,670)	-0,75 (0,045)	270	0,42 (0,645)	-0,71 (0,045)	-0,04 [-0,17; 0,08] 0,492
		Tag 29	222	0,24 (0,525)	-0,89 (0,046)	218	0,21 (0,449)	-0,93 (0,045)	0,04 [-0,09; 0,16] 0,547

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,11; -0,01] 0,020 SMD [95%-KI]: -0,08 [-0,14; -0,01]
Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: 0,043)									
TACKLE	<30 ng/mL	Baseline	199	1,03 (0,852)	-	217	1,08 (0,781)	-	-
		Tag 3	241	0,95 (0,802)	-0,16 (0,050)	248	0,97 (0,851)	-0,13 (0,049)	-0,02 [-0,15; 0,11] 0,735
		Tag 6	221	0,78 (0,868)	-0,35 (0,051)	216	0,88 (0,856)	-0,18 (0,050)	-0,17 [-0,30; -0,03] 0,015 SMD [95%-KI]: -0,21 [-0,37; -0,04]
		Tag 15	206	0,37 (0,655)	-0,76 (0,053)	196	0,39 (0,635)	-0,69 (0,053)	-0,07 [-0,21; 0,07] 0,304
		Tag 29	170	0,22 (0,507)	-0,90 (0,054)	171	0,21 (0,450)	-0,89 (0,052)	-0,01 [-0,15; 0,13] 0,863

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,14; -0,02] 0,010 SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,17; -0,02]
	≥30 ng/mL	Baseline	59	1,31 (0,836)	-	52	1,10 (0,799)	-	-
		Tag 3	65	1,09 (0,824)	-0,13 (0,088)	69	1,07 (0,773)	-0,04 (0,091)	-0,09 [-0,31; 0,14] 0,453
		Tag 6	63	0,83 (0,730)	-0,37 (0,088)	62	0,84 (0,872)	-0,33 (0,094)	-0,03 [-0,26; 0,20] 0,781
		Tag 15	54	0,44 (0,664)	-0,75 (0,095)	56	0,38 (0,620)	-0,78 (0,099)	0,03 [-0,22; 0,27] 0,834
		Tag 29	44	0,27 (0,624)	-0,95 (0,094)	38	0,18 (0,457)	-0,97 (0,100)	0,02 [-0,23; 0,27] 0,873
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,07; 0,13] 0,570
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,002)									
TACKLE	Positiv	Baseline	43	1,33 (0,944)	-	51	1,10 (0,781)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	47	0,94 (0,895)	-0,27 (0,105)	54	0,89 (0,793)	-0,28 (0,098)	0,00 [-0,26; 0,27] 0,983
		Tag 6	43	0,60 (0,760)	-0,54 (0,106)	53	0,58 (0,770)	-0,52 (0,099)	-0,03 [-0,30; 0,24] 0,839
		Tag 15	37	0,27 (0,560)	-0,87 (0,110)	49	0,33 (0,591)	-0,76 (0,101)	-0,11 [-0,39; 0,17] 0,440
		Tag 29	28	0,21 (0,568)	-0,90 (0,114)	40	0,18 (0,385)	-0,99 (0,102)	0,09 [-0,19; 0,38] 0,528
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,17; 0,10] 0,593
		Baseline	260	1,12 (0,835)	-	270	1,09 (0,779)	-	-
	Negativ	Tag 3	308	1,04 (0,810)	-0,13 (0,045)	315	1,07 (0,845)	-0,08 (0,045)	-0,05 [-0,17; 0,07] 0,407
		Tag 6	283	0,86 (0,858)	-0,33 (0,046)	275	0,96 (0,877)	-0,15 (0,046)	-0,18 [-0,30; -0,06] 0,003 SMD [95%-KI]: -0,22 [-0,37; -0,07]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	261	0,42 (0,678)	-0,77 (0,048)	246	0,42 (0,638)	-0,75 (0,049)	-0,03 [-0,15; 0,10] 0,663
		Tag 29	218	0,24 (0,524)	-0,95 (0,048)	201	0,19 (0,444)	-0,96 (0,049)	0,01 [-0,11; 0,14] 0,832
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,11; 0,00] 0,039 SMD [95%-KI]: -0,07 [-0,13; 0,00]
Müdigkeit									
Alter I (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
		Baseline	282	1,39 (1,045)	-	283	1,36 (1,013)	-	-
		Tag 3	323	0,99 (0,980)	-0,33 (0,046)	333	1,09 (0,973)	-0,25 (0,045)	-0,09 [-0,21; 0,04] 0,183
		Tag 6	295	0,79 (0,919)	-0,55 (0,046)	299	0,82 (0,945)	-0,51 (0,047)	-0,04 [-0,16; 0,09] 0,594
		Tag 15	268	0,35 (0,646)	-1,00 (0,049)	267	0,37 (0,666)	-0,97 (0,049)	-0,03 [-0,16; 0,11] 0,698
		Tag 29	227	0,27 (0,590)	-1,07 (0,050)	217	0,28 (0,567)	-1,07 (0,050)	0,00 [-0,14; 0,14] 0,983
TACKLE	<65 Jahre								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,08; 0,03] 0,389
	≥65 Jahre	Baseline	27	1,44 (0,934)	-	42	1,33 (1,052)	-	-
		Tag 3	40	1,30 (0,992)	0,11 (0,171)	42	1,10 (1,055)	-0,14 (0,141)	0,25 [-0,19; 0,68] 0,264
		Tag 6	38	1,05 (1,038)	-0,12 (0,172)	34	1,12 (0,977)	-0,10 (0,151)	-0,02 [-0,46; 0,43] 0,944
		Tag 15	37	0,68 (0,944)	-0,48 (0,181)	33	0,58 (0,830)	-0,69 (0,159)	0,21 [-0,26; 0,68] 0,382
		Tag 29	23	0,35 (0,647)	-0,79 (0,184)	28	0,54 (0,838)	-0,83 (0,157)	0,04 [-0,43; 0,51] 0,860
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,20; 0,20] 0,982
Alter II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	<75 Jahre	Baseline	297	1,39 (1,041)	-	315	1,36 (1,020)	-	-
		Tag 3	350	1,01 (0,985)	-0,31 (0,045)	368	1,09 (0,987)	-0,23 (0,043)	-0,07 [-0,20; 0,05] 0,231

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	321	0,80 (0,925)	-0,54 (0,046)	329	0,84 (0,955)	-0,48 (0,045)	-0,06 [-0,18; 0,07] 0,355
		Tag 15	293	0,37 (0,657)	-0,98 (0,048)	297	0,39 (0,689)	-0,94 (0,047)	-0,04 [-0,17; 0,10] 0,593
		Tag 29	238	0,26 (0,579)	-1,06 (0,049)	241	0,31 (0,610)	-1,05 (0,048)	-0,02 [-0,15; 0,12] 0,787
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,09; 0,01] 0,139
		Baseline	12	1,58 (0,900)	-	10	1,30 (0,949)	-	-
	≥75 Jahre	Tag 3	13	1,31 (0,947)	-0,07 (0,286)	7	1,14 (0,690)	-0,38 (0,339)	0,31 [-0,56; 1,19] 0,482
		Tag 6	12	1,50 (1,000)	0,19 (0,286)	4	1,25 (0,500)	0,08 (0,395)	0,11 [-0,85; 1,07] 0,819
		Tag 15	12	1,08 (1,165)	-0,25 (0,313)	3	0,33 (0,577)	-1,17 (0,465)	0,92 [-0,18; 2,02] 0,100
		Tag 29	12	0,67 (0,778)	-0,63 (0,286)	4	0,25 (0,500)	-1,12 (0,390)	0,50 [-0,46; 1,45] 0,307

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,51; 0,47] 0,923
Alter III (Interaktions-p-Wert: 0,007)									
TACKLE	<80 Jahre	Baseline	303	1,39 (1,033)	-	320	1,36 (1,023)	-	-
		Tag 3	357	1,02 (0,984)	-0,30 (0,045)	371	1,09 (0,985)	-0,24 (0,044)	-0,06 [-0,18; 0,06] 0,338
		Tag 6	327	0,82 (0,935)	-0,52 (0,046)	330	0,85 (0,954)	-0,48 (0,045)	-0,04 [-0,17; 0,08] 0,505
		Tag 15	299	0,38 (0,682)	-0,96 (0,048)	298	0,39 (0,689)	-0,94 (0,048)	-0,02 [-0,15; 0,11] 0,776
		Tag 29	244	0,27 (0,597)	-1,05 (0,049)	243	0,30 (0,608)	-1,05 (0,048)	0,00 [-0,13; 0,14] 0,976
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
	≥80 Jahre	Baseline	6	1,50 (1,225)	-	5	1,20 (0,447)	-	-
		Tag 3	6	1,33 (1,033)	-0,30 (0,312)	4	1,25 (0,500)	-0,09 (0,334)	-0,22 [-1,11; 0,68] 0,631

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	6	1,17 (0,983)	-0,17 (0,301)	3	1,33 (0,577)	0,03 (0,374)	-0,20 [-1,14; 0,74] 0,678
		Tag 15	6	1,00 (1,095)	-0,41 (0,346)	2	0,50 (0,707)	-0,99 (0,419)	0,58 [-0,48; 1,64] 0,282
		Tag 29	6	0,33 (0,516)	-0,88 (0,310)	2	0,50 (0,707)	-0,71 (0,403)	-0,17 [-1,17; 0,82] 0,732
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,12 [-0,58; 0,34] 0,545
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	1,26 (1,077)	-	156	1,28 (1,000)	-	-
		Tag 3	171	0,89 (0,983)	-0,39 (0,068)	190	1,07 (0,976)	-0,28 (0,065)	-0,11 [-0,28; 0,06] 0,209
		Tag 6	155	0,66 (0,893)	-0,70 (0,069)	170	0,83 (0,949)	-0,49 (0,067)	-0,21 [-0,39; -0,04] 0,019 SMD [95%-KI]: -0,20 [-0,37; -0,03]
		Tag 15	143	0,29 (0,648)	-1,10 (0,071)	151	0,32 (0,606)	-1,03 (0,071)	-0,07 [-0,25; 0,12] 0,477

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	110	0,20 (0,538)	-1,16 (0,074)	115	0,30 (0,624)	-1,02 (0,071)	-0,14 [-0,33; 0,05] 0,138
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,12 [-0,19; -0,05] 0,001 SMD [95%-KI]: -0,12 [-0,19; -0,05]
	Weiblich	Baseline	169	1,50 (0,989)	-	169	1,43 (1,028)	-	-
		Tag 3	192	1,14 (0,974)	-0,44 (0,064)	185	1,11 (0,989)	-0,40 (0,064)	-0,03 [-0,20; 0,13] 0,691
		Tag 6	178	0,97 (0,950)	-0,56 (0,065)	163	0,87 (0,957)	-0,65 (0,066)	0,09 [-0,08; 0,26] 0,306
		Tag 15	162	0,48 (0,724)	-1,05 (0,068)	149	0,46 (0,758)	-1,07 (0,069)	0,02 [-0,17; 0,20] 0,862
		Tag 29	140	0,34 (0,630)	-1,16 (0,068)	130	0,31 (0,595)	-1,27 (0,069)	0,11 [-0,07; 0,29] 0,243
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,04; 0,10] 0,427

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Abstammung (Interaktions-p-Wert: 0,005)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	184	1,49 (1,076)	-	176	1,35 (1,026)	-	-
		Tag 3	236	1,11 (1,015)	-0,34 (0,064)	227	1,05 (0,994)	-0,44 (0,066)	0,09 [-0,07; 0,26] 0,269
		Tag 6	218	0,90 (0,977)	-0,61 (0,065)	210	0,88 (0,954)	-0,61 (0,068)	0,00 [-0,16; 0,17] 0,955
		Tag 15	212	0,42 (0,734)	-1,11 (0,066)	191	0,39 (0,702)	-1,12 (0,070)	0,01 [-0,16; 0,19] 0,894
		Tag 29	160	0,29 (0,598)	-1,20 (0,068)	145	0,31 (0,662)	-1,27 (0,072)	0,07 [-0,11; 0,25] 0,445
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,08; 0,07] 0,927
	Schwarze oder Afro- amerikaner:innen	Baseline	12	1,42 (1,165)	-	19	1,63 (0,955)	-	-
		Tag 3	13	1,00 (1,080)	-0,49 (0,255)	17	1,53 (0,943)	-0,15 (0,210)	-0,34 [-0,93; 0,26] 0,267
		Tag 6	12	0,92 (1,084)	-0,48 (0,254)	15	1,13 (0,834)	-0,48 (0,215)	-0,01 [-0,60; 0,59] 0,986

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	10	0,40 (0,699)	-1,13 (0,274)	13	0,46 (0,776)	-1,15 (0,224)	0,03 [-0,62; 0,67] 0,933
		Tag 29	8	0,13 (0,354)	-1,43 (0,298)	9	0,33 (0,500)	-1,30 (0,250)	-0,13 [-0,85; 0,59] 0,731
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,22; 0,22] 0,992
		Baseline	89	1,25 (0,945)	-	110	1,35 (1,028)	-	-
	Indianer:innen oder Alaska-Ur- einwohner:innen	Tag 3	86	0,81 (0,888)	-0,53 (0,080)	104	1,09 (0,956)	-0,28 (0,073)	-0,25 [-0,46; -0,05] 0,016 SMD [95%-KI]: -0,26 [-0,46; -0,05]
		Tag 6	77	0,61 (0,781)	-0,67 (0,082)	84	0,75 (0,917)	-0,58 (0,077)	-0,09 [-0,31; 0,12] 0,387
		Tag 15	61	0,30 (0,558)	-0,99 (0,090)	76	0,42 (0,678)	-0,92 (0,082)	-0,07 [-0,30; 0,16] 0,551
		Tag 29	68	0,28 (0,619)	-1,07 (0,086)	79	0,29 (0,535)	-1,00 (0,078)	-0,07 [-0,29; 0,15] 0,533

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,07 [-0,16; 0,02] 0,133
	Asiat:innen	Baseline	9	1,22 (0,667)	-	8	1,13 (1,126)	-	-
		Tag 3	10	0,90 (0,738)	-0,43 (0,227)	8	1,25 (1,165)	0,06 (0,233)	-0,49 [-1,12; 0,14] 0,125
		Tag 6	9	0,33 (0,500)	-0,98 (0,233)	8	1,00 (1,414)	-0,08 (0,240)	-0,89 [-1,54; -0,24] 0,007 SMD [95%-KI]: -0,98 [-1,69; -0,27]
		Tag 15	8	0,25 (0,463)	-1,13 (0,242)	5	0,00 (0,000)	-1,09 (0,264)	-0,05 [-0,74; 0,65] 0,892
		Tag 29	6	0,00 (0,000)	-1,41 (0,268)	6	0,00 (0,000)	-0,99 (0,250)	-0,42 [-1,13; 0,30] 0,252
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,54 [-0,81; -0,27] 0,001 SMD [95%-KI]: -0,59 [-0,86; -0,32]
		Baseline	15	1,20 (1,082)	-	12	1,17 (0,835)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Tag 3	18	0,94 (0,998)	-0,40 (0,211)	19	1,05 (0,911)	-0,17 (0,237)	-0,23 [-0,84; 0,37] 0,450
		Tag 6	17	0,94 (0,966)	-0,38 (0,211)	16	0,63 (0,957)	-0,59 (0,233)	0,21 [-0,39; 0,81] 0,496
		Tag 15	14	0,43 (0,756)	-0,90 (0,229)	15	0,27 (0,594)	-0,99 (0,240)	0,09 [-0,55; 0,72] 0,791
		Tag 29	8	0,38 (0,744)	-0,76 (0,250)	6	0,67 (0,516)	-0,77 (0,273)	0,01 [-0,70; 0,73] 0,974
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,25 [0,00; 0,51] 0,047 SMD [95%-KI]: 0,26 [0,02; 0,50]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤5 Tage	Baseline	180	1,33 (1,007)	-	185	1,35 (0,995)	-	-
		Tag 3	230	1,00 (0,967)	-0,37 (0,060)	227	1,15 (0,993)	-0,26 (0,059)	-0,11 [-0,27; 0,05] 0,173
		Tag 6	204	0,78 (0,878)	-0,58 (0,061)	202	0,92 (0,971)	-0,46 (0,061)	-0,12 [-0,28; 0,04] 0,147

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	199	0,38 (0,640)	-1,04 (0,063)	185	0,45 (0,729)	-1,00 (0,064)	-0,04 [-0,21; 0,13] 0,664
		Tag 29	156	0,29 (0,614)	-1,11 (0,065)	146	0,34 (0,635)	-1,11 (0,065)	-0,01 [-0,18; 0,17] 0,954
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,13; 0,00] 0,059
	>5 Tage	Baseline	129	1,49 (1,069)	-	140	1,36 (1,047)	-	-
		Tag 3	133	1,07 (1,016)	-0,42 (0,075)	148	0,99 (0,958)	-0,44 (0,072)	0,02 [-0,17; 0,20] 0,866
		Tag 6	129	0,88 (1,020)	-0,63 (0,076)	131	0,75 (0,914)	-0,71 (0,074)	0,08 [-0,12; 0,27] 0,431
		Tag 15	106	0,42 (0,791)	-1,07 (0,080)	115	0,30 (0,607)	-1,10 (0,078)	0,03 [-0,18; 0,23] 0,802
		Tag 29	94	0,24 (0,562)	-1,17 (0,080)	99	0,26 (0,564)	-1,19 (0,078)	0,02 [-0,19; 0,22] 0,850
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,06; 0,11] 0,566

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	≤3 Tage	Baseline	66	1,17 (1,017)	-	66	1,23 (1,049)	-	-
		Tag 3	81	0,89 (0,935)	-0,28 (0,095)	76	1,21 (1,050)	-0,17 (0,095)	-0,11 [-0,36; 0,15] 0,410
		Tag 6	70	0,67 (0,863)	-0,54 (0,097)	72	1,00 (1,007)	-0,30 (0,098)	-0,24 [-0,50; 0,03] 0,077
		Tag 15	71	0,35 (0,635)	-0,95 (0,099)	63	0,52 (0,800)	-0,88 (0,105)	-0,07 [-0,35; 0,20] 0,612
		Tag 29	54	0,24 (0,581)	-0,98 (0,104)	45	0,33 (0,640)	-1,06 (0,108)	0,09 [-0,20; 0,37] 0,552
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,18; 0,02] 0,134
	>3 Tage	Baseline	243	1,46 (1,033)	-	259	1,39 (1,007)	-	-
		Tag 3	282	1,06 (0,996)	-0,41 (0,054)	299	1,06 (0,962)	-0,37 (0,052)	-0,04 [-0,18; 0,10] 0,558
		Tag 6	263	0,86 (0,951)	-0,62 (0,054)	261	0,81 (0,933)	-0,63 (0,054)	0,02 [-0,12; 0,16] 0,801

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	234	0,41 (0,713)	-1,07 (0,057)	237	0,35 (0,652)	-1,08 (0,056)	0,01 [-0,14; 0,16] 0,926
		Tag 29	196	0,29 (0,599)	-1,17 (0,058)	200	0,30 (0,602)	-1,16 (0,056)	-0,01 [-0,16; 0,14] 0,869
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,07; 0,05] 0,748
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: 0,030)									
TACKLE	<25%	Baseline	66	1,17 (1,017)	-	66	1,23 (1,049)	-	-
		Tag 3	81	0,89 (0,935)	-0,28 (0,095)	76	1,21 (1,050)	-0,17 (0,095)	-0,11 [-0,36; 0,15] 0,410
		Tag 6	70	0,67 (0,863)	-0,54 (0,097)	72	1,00 (1,007)	-0,30 (0,098)	-0,24 [-0,50; 0,03] 0,077
		Tag 15	71	0,35 (0,635)	-0,95 (0,099)	63	0,52 (0,800)	-0,88 (0,105)	-0,07 [-0,35; 0,20] 0,612
		Tag 29	54	0,24 (0,581)	-0,98 (0,104)	45	0,33 (0,640)	-1,06 (0,108)	0,09 [-0,20; 0,37] 0,552
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	25-50%	Baseline	60	1,25 (0,950)	-	56	1,36 (0,962)	-	-
		Tag 3	77	1,03 (0,959)	-0,23 (0,102)	69	1,14 (1,019)	-0,17 (0,105)	-0,06 [-0,33; 0,21] 0,663
		Tag 6	72	0,92 (0,915)	-0,38 (0,104)	58	0,88 (0,957)	-0,43 (0,109)	0,05 [-0,23; 0,33] 0,713
		Tag 15	68	0,41 (0,652)	-0,84 (0,106)	54	0,37 (0,653)	-0,97 (0,114)	0,13 [-0,16; 0,42] 0,377
		Tag 29	48	0,27 (0,574)	-1,01 (0,113)	50	0,30 (0,614)	-0,98 (0,112)	-0,03 [-0,33; 0,26] 0,829
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,07 [-0,05; 0,18] 0,250
	50-75%	Baseline	54	1,61 (1,017)	-	63	1,48 (0,965)	-	-
		Tag 3	72	1,10 (1,009)	-0,54 (0,116)	82	1,10 (0,924)	-0,42 (0,108)	-0,12 [-0,42; 0,18] 0,427
		Tag 6	62	0,76 (0,843)	-0,78 (0,118)	72	0,86 (0,954)	-0,66 (0,113)	-0,12 [-0,43; 0,18] 0,429
		Tag 15	60	0,38 (0,640)	-1,29 (0,124)	68	0,44 (0,720)	-1,14 (0,115)	-0,15 [-0,46; 0,17] 0,371

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	54	0,37 (0,681)	-1,31 (0,121)	51	0,37 (0,662)	-1,27 (0,119)	-0,04 [-0,36; 0,28] 0,796
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,14 [-0,26; -0,01] 0,031 SMD [95%-KI]: -0,14 [-0,26; -0,01]
	≥75%	Baseline	129	1,49 (1,069)	-	140	1,36 (1,047)	-	-
		Tag 3	133	1,07 (1,016)	-0,42 (0,075)	148	0,99 (0,958)	-0,44 (0,072)	0,02 [-0,17; 0,20] 0,866
		Tag 6	129	0,88 (1,020)	-0,63 (0,076)	131	0,75 (0,914)	-0,71 (0,074)	0,08 [-0,12; 0,27] 0,431
		Tag 15	106	0,42 (0,791)	-1,07 (0,080)	115	0,30 (0,607)	-1,10 (0,078)	0,03 [-0,18; 0,23] 0,802
		Tag 29	94	0,24 (0,562)	-1,17 (0,080)	99	0,26 (0,564)	-1,19 (0,078)	0,02 [-0,19; 0,22] 0,850
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,06; 0,11] 0,566

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	1,35 (1,033)	-	38	1,42 (0,919)	-	-
		Tag 3	39	0,90 (0,940)	-0,55 (0,100)	39	0,82 (0,790)	-0,59 (0,098)	0,04 [-0,23; 0,31] 0,776
		Tag 6	37	0,62 (0,828)	-0,77 (0,101)	37	0,49 (0,692)	-0,93 (0,101)	0,16 [-0,12; 0,44] 0,262
		Tag 15	34	0,18 (0,459)	-1,21 (0,108)	30	0,20 (0,407)	-1,17 (0,110)	-0,05 [-0,35; 0,26] 0,769
		Tag 29	28	0,18 (0,548)	-1,32 (0,111)	27	0,07 (0,385)	-1,27 (0,114)	-0,06 [-0,37; 0,26] 0,728
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,09; 0,09] 0,942
	Hoch	Baseline	272	1,40 (1,037)	-	287	1,35 (1,030)	-	-
		Tag 3	324	1,04 (0,990)	-0,26 (0,048)	336	1,12 (0,997)	-0,19 (0,047)	-0,07 [-0,21; 0,06] 0,276
		Tag 6	296	0,85 (0,946)	-0,48 (0,049)	296	0,90 (0,970)	-0,41 (0,049)	-0,07 [-0,20; 0,07] 0,320

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	271	0,42 (0,715)	-0,93 (0,051)	270	0,41 (0,709)	-0,92 (0,051)	-0,01 [-0,15; 0,13] 0,902
		Tag 29	222	0,29 (0,600)	-1,01 (0,052)	218	0,33 (0,624)	-1,02 (0,052)	0,01 [-0,13; 0,16] 0,853
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,09; 0,02] 0,267
COVID-19 Komorbiditäten (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	mindestens eine Komorbidität	Baseline	270	1,40 (1,036)	-	281	1,36 (1,025)	-	-
		Tag 3	321	1,03 (0,985)	-0,27 (0,048)	331	1,12 (0,994)	-0,19 (0,047)	-0,08 [-0,21; 0,05] 0,240
		Tag 6	293	0,84 (0,932)	-0,49 (0,049)	292	0,89 (0,968)	-0,42 (0,049)	-0,06 [-0,20; 0,08] 0,381
		Tag 15	269	0,41 (0,700)	-0,94 (0,051)	266	0,40 (0,695)	-0,93 (0,052)	0,00 [-0,14; 0,14] 0,988
		Tag 29	221	0,29 (0,601)	-1,01 (0,052)	216	0,32 (0,615)	-1,03 (0,052)	0,02 [-0,13; 0,16] 0,833
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Keine Komorbidität	Baseline	39	1,38 (1,042)	-	44	1,36 (0,967)	-	-
		Tag 3	42	0,95 (0,987)	-0,14 (0,113)	44	0,82 (0,843)	-0,26 (0,105)	0,11 [-0,17; 0,40] 0,429
		Tag 6	40	0,70 (0,966)	-0,34 (0,112)	41	0,56 (0,776)	-0,47 (0,108)	0,13 [-0,16; 0,42] 0,372
		Tag 15	36	0,25 (0,649)	-0,75 (0,121)	34	0,29 (0,629)	-0,74 (0,116)	-0,02 [-0,33; 0,29] 0,921
		Tag 29	29	0,17 (0,539)	-0,93 (0,122)	29	0,17 (0,539)	-0,88 (0,120)	-0,05 [-0,37; 0,27] 0,772
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,10; 0,11] 0,906
Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	<30 ng/mL	Baseline	199	1,38 (1,041)	-	217	1,36 (1,019)	-	-
		Tag 3	241	1,04 (0,968)	-0,37 (0,057)	248	1,12 (0,999)	-0,30 (0,055)	-0,07 [-0,21; 0,08] 0,394
		Tag 6	221	0,84 (0,930)	-0,60 (0,058)	216	0,89 (0,972)	-0,50 (0,057)	-0,10 [-0,25; 0,05] 0,203

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	206	0,39 (0,702)	-1,06 (0,060)	196	0,38 (0,665)	-1,01 (0,060)	-0,06 [-0,22; 0,10] 0,489
		Tag 29	170	0,29 (0,612)	-1,12 (0,061)	171	0,35 (0,635)	-1,07 (0,060)	-0,05 [-0,21; 0,11] 0,552
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,07 [-0,13; -0,01] 0,030 SMD [95%-KI]: -0,07 [-0,13; -0,01]
		Baseline	59	1,37 (1,015)	-	52	1,21 (0,977)	-	-
	≥30 ng/mL	Tag 3	65	0,95 (1,067)	-0,39 (0,105)	69	0,88 (0,814)	-0,41 (0,108)	0,02 [-0,25; 0,29] 0,872
		Tag 6	63	0,79 (0,986)	-0,56 (0,106)	62	0,60 (0,757)	-0,74 (0,112)	0,18 [-0,09; 0,46] 0,195
		Tag 15	54	0,50 (0,771)	-0,84 (0,113)	56	0,36 (0,672)	-1,04 (0,118)	0,20 [-0,10; 0,49] 0,187
		Tag 29	44	0,32 (0,639)	-0,94 (0,112)	38	0,18 (0,512)	-1,16 (0,119)	0,22 [-0,07; 0,52] 0,141

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29						0,16 [0,03; 0,28] 0,017 SMD [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,28]	
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Positiv	Baseline	43	1,16 (1,090)	-	51	1,27 (1,041)	-	-
		Tag 3	47	0,60 (0,825)	-0,67 (0,109)	54	0,87 (0,825)	-0,30 (0,101)	-0,37 [-0,65; -0,09] 0,009 SMD [95%-KI]: -0,35 [-0,61; -0,09]
		Tag 6	43	0,44 (0,765)	-0,82 (0,110)	53	0,66 (0,854)	-0,59 (0,102)	-0,23 [-0,51; 0,06] 0,116
		Tag 15	37	0,30 (0,661)	-0,94 (0,115)	49	0,31 (0,585)	-0,90 (0,105)	-0,04 [-0,34; 0,25] 0,777
		Tag 29	28	0,18 (0,548)	-1,00 (0,120)	40	0,25 (0,543)	-1,08 (0,107)	0,08 [-0,22; 0,39] 0,587
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,10 [-0,22; 0,02] 0,112

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Negativ	Baseline	260	1,42 (1,028)	-	270	1,37 (1,015)	-	-
		Tag 3	308	1,09 (0,993)	-0,36 (0,052)	315	1,12 (1,001)	-0,36 (0,051)	0,00 [-0,13; 0,14] 0,988
		Tag 6	283	0,87 (0,948)	-0,60 (0,053)	275	0,87 (0,952)	-0,58 (0,053)	-0,02 [-0,16; 0,12] 0,766
		Tag 15	261	0,41 (0,705)	-1,08 (0,055)	246	0,41 (0,711)	-1,07 (0,056)	0,00 [-0,15; 0,14] 0,950
		Tag 29	218	0,29 (0,604)	-1,18 (0,056)	201	0,32 (0,623)	-1,17 (0,056)	-0,01 [-0,15; 0,14] 0,933
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,08; 0,04] 0,505
Muskelschmerzen									
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,002)									
TACKLE	<65 Jahre	Baseline	282	1,17 (1,040)	-	283	1,18 (0,984)	-	-
		Tag 3	323	0,59 (0,845)	-0,58 (0,038)	333	0,68 (0,897)	-0,47 (0,038)	-0,10 [-0,21; 0,00] 0,054
		Tag 6	295	0,37 (0,711)	-0,80 (0,039)	299	0,44 (0,815)	-0,71 (0,039)	-0,10 [-0,21; 0,01] 0,076

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	268	0,17 (0,512)	-1,01 (0,041)	267	0,22 (0,555)	-0,96 (0,042)	-0,06 [-0,17; 0,06] 0,336
		Tag 29	227	0,11 (0,385)	-1,07 (0,042)	217	0,18 (0,491)	-0,94 (0,042)	-0,13 [-0,24; -0,01] 0,033 SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,24; -0,01]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,10; -0,02] 0,005 SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,10; -0,02]
	≥65 Jahre	Baseline	27	0,96 (0,854)	-	42	0,83 (0,935)	-	-
		Tag 3	40	0,88 (0,992)	0,12 (0,129)	42	0,45 (0,670)	-0,35 (0,106)	0,47 [0,15; 0,80] 0,005 SMD [95%-KI]: 0,52 [0,16; 0,88]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	38	0,66 (1,021)	-0,02 (0,129)	34	0,38 (0,739)	-0,52 (0,113)	0,50 [0,16; 0,84] 0,004 SMD [95%-KI]: 0,55 [0,18; 0,92]
		Tag 15	37	0,19 (0,616)	-0,58 (0,136)	33	0,09 (0,384)	-0,75 (0,119)	0,17 [-0,18; 0,53] 0,341
		Tag 29	23	0,13 (0,458)	-0,77 (0,138)	28	0,11 (0,315)	-0,68 (0,118)	-0,09 [-0,44; 0,27] 0,635
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,10 [-0,05; 0,25] 0,191
Ethnie (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
	Hispanisch	Baseline	177	1,19 (0,981)	-	193	1,22 (1,004)	-	-
		Tag 3	195	0,74 (0,928)	-0,53 (0,052)	211	0,73 (0,910)	-0,52 (0,050)	-0,01 [-0,14; 0,13] 0,899
		Tag 6	180	0,47 (0,780)	-0,80 (0,053)	178	0,52 (0,865)	-0,72 (0,052)	-0,09 [-0,23; 0,06] 0,235
		Tag 15	153	0,25 (0,631)	-1,02 (0,057)	160	0,22 (0,510)	-1,06 (0,056)	0,04 [-0,11; 0,19] 0,583

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	128	0,14 (0,430)	-1,10 (0,058)	128	0,18 (0,460)	-1,02 (0,056)	-0,07 [-0,23; 0,08] 0,342
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,06; 0,05] 0,937
		Baseline	132	1,10 (1,083)	-	132	1,00 (0,941)	-	-
	Nicht-Hispanisch	Tag 3	168	0,49 (0,766)	-0,58 (0,057)	164	0,55 (0,823)	-0,47 (0,057)	-0,10 [-0,25; 0,05] 0,179
		Tag 6	153	0,32 (0,722)	-0,72 (0,058)	155	0,34 (0,725)	-0,74 (0,059)	0,01 [-0,14; 0,17] 0,852
		Tag 15	152	0,10 (0,378)	-0,99 (0,059)	140	0,19 (0,574)	-0,86 (0,061)	-0,13 [-0,28; 0,03] 0,114
		Tag 29	122	0,07 (0,344)	-1,04 (0,060)	117	0,16 (0,491)	-0,87 (0,062)	-0,18 [-0,34; -0,02] 0,031 SMD [95%-KI]: -0,18 [-0,33; -0,02]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,10 [-0,17; -0,04] 0,003 SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,16; -0,04]
Region (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	US	Baseline	44	1,27 (1,020)	-	23	1,52 (1,082)	-	-
		Tag 3	56	0,82 (1,011)	-0,58 (0,134)	31	0,94 (0,964)	-0,47 (0,183)	-0,10 [-0,50; 0,30] 0,618
		Tag 6	46	0,57 (0,958)	-0,75 (0,137)	30	0,83 (1,020)	-0,51 (0,186)	-0,24 [-0,65; 0,17] 0,256
		Tag 15	43	0,26 (0,727)	-1,04 (0,141)	23	0,35 (0,775)	-1,28 (0,197)	0,24 [-0,19; 0,67] 0,280
		Tag 29	39	0,08 (0,354)	-1,11 (0,143)	19	0,16 (0,501)	-1,34 (0,195)	0,23 [-0,21; 0,66] 0,304
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,14; 0,21] 0,700
	Europa	Baseline	105	1,08 (1,089)	-	114	0,92 (0,894)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	151	0,51 (0,756)	-0,56 (0,057)	156	0,53 (0,807)	-0,49 (0,056)	-0,06 [-0,21; 0,08] 0,395
		Tag 6	142	0,37 (0,739)	-0,70 (0,058)	145	0,32 (0,694)	-0,73 (0,057)	0,03 [-0,13; 0,18] 0,727
		Tag 15	144	0,13 (0,456)	-0,97 (0,058)	137	0,15 (0,478)	-0,86 (0,059)	-0,11 [-0,27; 0,05] 0,167
		Tag 29	103	0,07 (0,321)	-1,02 (0,061)	108	0,12 (0,426)	-0,87 (0,061)	-0,15 [-0,31; 0,01] 0,074
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,09 [-0,16; -0,03] 0,002 SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,16; -0,03]
		Baseline	160	1,17 (0,986)	-	188	1,21 (1,001)	-	-
	Andere	Tag 3	156	0,67 (0,897)	-0,52 (0,054)	188	0,71 (0,904)	-0,49 (0,050)	-0,03 [-0,17; 0,11] 0,671
		Tag 6	145	0,39 (0,699)	-0,80 (0,055)	158	0,47 (0,835)	-0,73 (0,052)	-0,07 [-0,21; 0,07] 0,346

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	118	0,20 (0,516)	-1,01 (0,060)	140	0,24 (0,548)	-1,00 (0,056)	-0,01 [-0,17; 0,14] 0,884
		Tag 29	108	0,16 (0,457)	-1,08 (0,060)	118	0,22 (0,509)	-0,95 (0,056)	-0,13 [-0,29; 0,02] 0,089
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,07; 0,04] 0,495
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,032)									
TACKLE	≤5 Tage	Baseline	180	1,21 (1,050)	-	185	1,15 (0,975)	-	-
		Tag 3	230	0,62 (0,857)	-0,60 (0,051)	227	0,73 (0,915)	-0,45 (0,051)	-0,15 [-0,28; -0,01] 0,031 SMD [95%-KI]: -0,15 [-0,28; -0,01]
		Tag 6	204	0,39 (0,710)	-0,81 (0,052)	202	0,50 (0,854)	-0,65 (0,053)	-0,15 [-0,29; -0,01] 0,030 SMD [95%-KI]: -0,15 [-0,29; -0,01]
		Tag 15	199	0,19 (0,523)	-1,01 (0,054)	185	0,19 (0,502)	-1,02 (0,055)	0,01 [-0,14; 0,15] 0,938

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	156	0,12 (0,430)	-1,07 (0,055)	146	0,17 (0,489)	-0,94 (0,056)	-0,13 [-0,28; 0,02] 0,089
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,12; -0,01] 0,025 SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,12; -0,01]
	>5 Tage	Baseline	129	1,08 (0,989)	-	140	1,11 (0,997)	-	-
		Tag 3	133	0,63 (0,883)	-0,45 (0,058)	148	0,53 (0,803)	-0,54 (0,056)	0,08 [-0,07; 0,23] 0,271
		Tag 6	129	0,43 (0,827)	-0,68 (0,059)	131	0,34 (0,719)	-0,79 (0,058)	0,10 [-0,05; 0,26] 0,185
		Tag 15	106	0,15 (0,531)	-0,98 (0,064)	115	0,23 (0,597)	-0,89 (0,062)	-0,09 [-0,25; 0,07] 0,284
		Tag 29	94	0,09 (0,317)	-1,05 (0,064)	99	0,17 (0,453)	-0,95 (0,062)	-0,10 [-0,27; 0,06] 0,214
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,08; 0,04] 0,444

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert	
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)		
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: 0,004)										
TACKLE	≤3 Tage	Baseline	66	0,97 (1,022)	-	66	1,18 (0,975)	-	-	
		Tag 3	81	0,51 (0,808)	-0,53 (0,084)	76	0,78 (0,961)	-0,29 (0,084)	-0,24 [-0,47; -0,02] 0,036 SMD [95%-KI]: -0,24 [-0,47; -0,02]	
		Tag 6	70	0,31 (0,692)	-0,71 (0,086)	72	0,65 (0,966)	-0,38 (0,086)	-0,33 [-0,57; -0,10] 0,005 SMD [95%-KI]: -0,33 [-0,57; -0,10]	
		Tag 15	71	0,13 (0,412)	-0,93 (0,088)	63	0,21 (0,513)	-0,94 (0,093)	0,01 [-0,24; 0,25] 0,959	
		Tag 29	54	0,07 (0,264)	-0,97 (0,092)	45	0,24 (0,609)	-0,80 (0,095)	-0,17 [-0,43; 0,08] 0,179	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29								-0,12 [-0,22; -0,03] 0,011 SMD [95%-KI]: -0,12 [-0,22; -0,03]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	>3 Tage	Baseline	243	1,20 (1,023)	-	259	1,12 (0,987)	-	-
		Tag 3	282	0,66 (0,879)	-0,55 (0,044)	299	0,62 (0,852)	-0,54 (0,042)	0,00 [-0,12; 0,11] 0,932
		Tag 6	263	0,43 (0,772)	-0,77 (0,044)	261	0,38 (0,747)	-0,80 (0,044)	0,03 [-0,09; 0,14] 0,629
		Tag 15	234	0,19 (0,555)	-1,02 (0,046)	237	0,21 (0,548)	-0,97 (0,046)	-0,05 [-0,17; 0,07] 0,448
		Tag 29	196	0,12 (0,419)	-1,09 (0,047)	200	0,16 (0,438)	-0,98 (0,046)	-0,11 [-0,23; 0,02] 0,091
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,08; 0,01] 0,184
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	<25%	Baseline	66	0,97 (1,022)	-	66	1,18 (0,975)	-	-
		Tag 3	81	0,51 (0,808)	-0,53 (0,084)	76	0,78 (0,961)	-0,29 (0,084)	-0,24 [-0,47; -0,02] 0,036 SMD [95%-KI]: -0,24 [-0,47; -0,02]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	70	0,31 (0,692)	-0,71 (0,086)	72	0,65 (0,966)	-0,38 (0,086)	-0,33 [-0,57; -0,10] 0,005 SMD [95%-KI]: -0,33 [-0,57; -0,10]
		Tag 15	71	0,13 (0,412)	-0,93 (0,088)	63	0,21 (0,513)	-0,94 (0,093)	0,01 [-0,24; 0,25] 0,959
		Tag 29	54	0,07 (0,264)	-0,97 (0,092)	45	0,24 (0,609)	-0,80 (0,095)	-0,17 [-0,43; 0,08] 0,179
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,12 [-0,22; -0,03] 0,011 SMD [95%-KI]: -0,12 [-0,22; -0,03]
	25-50%	Baseline	60	1,22 (1,043)	-	56	1,11 (1,021)	-	-
		Tag 3	77	0,79 (0,879)	-0,41 (0,095)	69	0,74 (0,934)	-0,40 (0,097)	-0,01 [-0,26; 0,23] 0,909
		Tag 6	72	0,46 (0,730)	-0,73 (0,096)	58	0,31 (0,654)	-0,78 (0,100)	0,05 [-0,20; 0,31] 0,697

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	68	0,26 (0,614)	-0,81 (0,098)	54	0,17 (0,423)	-0,95 (0,105)	0,14 [-0,12; 0,41] 0,289
		Tag 29	48	0,13 (0,444)	-0,95 (0,104)	50	0,14 (0,452)	-0,84 (0,103)	-0,11 [-0,38; 0,16] 0,417
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,08; 0,14] 0,560
		Baseline	54	1,48 (1,041)	-	63	1,14 (0,948)	-	-
	50-75%	Tag 3	72	0,57 (0,869)	-0,86 (0,089)	82	0,67 (0,861)	-0,67 (0,083)	-0,19 [-0,42; 0,04] 0,105
		Tag 6	62	0,39 (0,710)	-0,97 (0,091)	72	0,50 (0,856)	-0,84 (0,087)	-0,13 [-0,37; 0,11] 0,283
		Tag 15	60	0,17 (0,526)	-1,31 (0,095)	68	0,19 (0,553)	-1,15 (0,089)	-0,15 [-0,40; 0,09] 0,218
		Tag 29	54	0,17 (0,541)	-1,30 (0,093)	51	0,14 (0,401)	-1,19 (0,092)	-0,11 [-0,35; 0,14] 0,403

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,11 [-0,20; -0,01] 0,024 SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,20; -0,02]
	≥75%	Baseline	129	1,08 (0,989)	-	140	1,11 (0,997)	-	-
		Tag 3	133	0,63 (0,883)	-0,45 (0,058)	148	0,53 (0,803)	-0,54 (0,056)	0,08 [-0,07; 0,23] 0,271
		Tag 6	129	0,43 (0,827)	-0,68 (0,059)	131	0,34 (0,719)	-0,79 (0,058)	0,10 [-0,05; 0,26] 0,185
		Tag 15	106	0,15 (0,531)	-0,98 (0,064)	115	0,23 (0,597)	-0,89 (0,062)	-0,09 [-0,25; 0,07] 0,284
		Tag 29	94	0,09 (0,317)	-1,05 (0,064)	99	0,17 (0,453)	-0,95 (0,062)	-0,10 [-0,27; 0,06] 0,214
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: 0,042)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,95 (1,104)	-	38	1,13 (1,018)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	39	0,54 (0,854)	-0,54 (0,097)	39	0,54 (0,822)	-0,54 (0,095)	-0,01 [-0,27; 0,26] 0,949
		Tag 6	37	0,35 (0,753)	-0,68 (0,097)	37	0,35 (0,676)	-0,72 (0,097)	0,04 [-0,23; 0,31] 0,776
		Tag 15	34	0,18 (0,459)	-0,82 (0,103)	30	0,20 (0,610)	-0,81 (0,104)	-0,01 [-0,29; 0,28] 0,969
		Tag 29	28	0,21 (0,568)	-0,90 (0,104)	27	0,11 (0,424)	-0,91 (0,105)	0,00 [-0,28; 0,29] 0,974
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,10; 0,12] 0,835
		Baseline	272	1,18 (1,013)	-	287	1,13 (0,981)	-	-
	Hoch	Tag 3	324	0,64 (0,867)	-0,51 (0,040)	336	0,66 (0,883)	-0,45 (0,039)	-0,06 [-0,17; 0,05] 0,279
		Tag 6	296	0,41 (0,758)	-0,74 (0,040)	296	0,45 (0,822)	-0,68 (0,040)	-0,06 [-0,17; 0,05] 0,292
		Tag 15	271	0,17 (0,534)	-1,00 (0,042)	270	0,21 (0,533)	-0,96 (0,042)	-0,04 [-0,16; 0,08] 0,519

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	222	0,09 (0,362)	-1,06 (0,043)	218	0,18 (0,480)	-0,92 (0,043)	-0,14 [-0,26; -0,02] 0,023 SMD [95%-KI]: -0,14 [-0,26; -0,02]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,10; -0,01] 0,012 SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,10; -0,01]
COVID-19 Komorbiditäten (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
		Baseline	270	1,17 (1,010)	-	281	1,14 (0,983)	-	-
		Tag 3	321	0,63 (0,857)	-0,52 (0,040)	331	0,67 (0,887)	-0,45 (0,039)	-0,07 [-0,18; 0,04] 0,197
		Tag 6	293	0,40 (0,731)	-0,75 (0,040)	292	0,45 (0,825)	-0,68 (0,040)	-0,07 [-0,18; 0,04] 0,214
		Tag 15	269	0,16 (0,507)	-1,01 (0,042)	266	0,21 (0,534)	-0,96 (0,043)	-0,05 [-0,16; 0,07] 0,432
TACKLE	mindestens eine Komorbidität								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	221	0,10 (0,363)	-1,06 (0,043)	216	0,18 (0,479)	-0,92 (0,043)	-0,14 [-0,26; -0,02] 0,019 SMD [95%-KI]: -0,14 [-0,26; -0,02]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,10; -0,02] 0,008 SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,10; -0,02]
	Keine Komorbidität	Baseline	39	1,03 (1,135)	-	44	1,07 (0,998)	-	-
		Tag 3	42	0,62 (0,936)	-0,33 (0,107)	44	0,52 (0,792)	-0,42 (0,100)	0,09 [-0,18; 0,35] 0,514
		Tag 6	40	0,45 (0,932)	-0,45 (0,107)	41	0,37 (0,662)	-0,58 (0,102)	0,13 [-0,14; 0,39] 0,350
		Tag 15	36	0,25 (0,649)	-0,58 (0,114)	34	0,21 (0,592)	-0,68 (0,108)	0,10 [-0,19; 0,39] 0,490
		Tag 29	29	0,21 (0,559)	-0,72 (0,114)	29	0,14 (0,441)	-0,78 (0,111)	0,06 [-0,23; 0,35] 0,668

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,06 [-0,05; 0,17] 0,279
Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	<30 ng/mL	Baseline	199	1,05 (1,034)	-	217	1,06 (0,994)	-	-
		Tag 3	241	0,57 (0,829)	-0,49 (0,047)	248	0,59 (0,839)	-0,47 (0,045)	-0,02 [-0,14; 0,11] 0,780
		Tag 6	221	0,42 (0,780)	-0,66 (0,048)	216	0,39 (0,720)	-0,67 (0,047)	0,01 [-0,12; 0,13] 0,934
		Tag 15	206	0,18 (0,524)	-0,92 (0,049)	196	0,19 (0,510)	-0,89 (0,049)	-0,03 [-0,17; 0,10] 0,619
		Tag 29	170	0,12 (0,410)	-0,97 (0,050)	171	0,16 (0,456)	-0,86 (0,049)	-0,10 [-0,24; 0,03] 0,135
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
	≥30 ng/mL	Baseline	59	1,34 (1,044)	-	52	1,15 (0,998)	-	-
		Tag 3	65	0,62 (0,930)	-0,75 (0,086)	69	0,61 (0,790)	-0,59 (0,089)	-0,16 [-0,39; 0,06] 0,148

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	63	0,33 (0,783)	-0,93 (0,087)	62	0,31 (0,737)	-0,87 (0,093)	-0,06 [-0,29; 0,17] 0,587
		Tag 15	54	0,19 (0,585)	-1,06 (0,094)	56	0,11 (0,312)	-1,09 (0,098)	0,03 [-0,22; 0,27] 0,832
		Tag 29	44	0,09 (0,421)	-1,17 (0,093)	38	0,13 (0,475)	-1,03 (0,099)	-0,14 [-0,39; 0,11] 0,268
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,09 [-0,19; 0,01] 0,071
Körperliche Schmerzen									
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,008)									
TACKLE	<65 Jahre	Baseline	282	1,16 (1,058)	-	283	1,08 (0,956)	-	-
		Tag 3	323	0,62 (0,892)	-0,51 (0,039)	333	0,68 (0,882)	-0,40 (0,039)	-0,11 [-0,22; -0,01] 0,040 SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,22; -0,01]
		Tag 6	295	0,40 (0,735)	-0,75 (0,040)	298	0,44 (0,807)	-0,64 (0,040)	-0,10 [-0,22; 0,01] 0,064

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	268	0,20 (0,556)	-0,95 (0,042)	267	0,18 (0,498)	-0,95 (0,042)	0,00 [-0,12; 0,12] 0,991
		Tag 29	227	0,13 (0,457)	-0,99 (0,043)	217	0,14 (0,464)	-0,95 (0,043)	-0,04 [-0,16; 0,08] 0,521
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,08; 0,01] 0,106
		Baseline	27	0,78 (1,013)	-	42	0,57 (0,770)	-	-
	≥65 Jahre	Tag 3	40	0,78 (0,947)	0,10 (0,118)	42	0,45 (0,739)	-0,11 (0,097)	0,21 [-0,09; 0,51] 0,170
		Tag 6	38	0,58 (0,976)	0,04 (0,118)	34	0,26 (0,666)	-0,36 (0,104)	0,41 [0,10; 0,71] 0,010 SMD [95%-KI]: 0,47 [0,11; 0,82]
		Tag 15	37	0,24 (0,641)	-0,29 (0,125)	33	0,03 (0,174)	-0,59 (0,110)	0,29 [-0,03; 0,62] 0,078
		Tag 29	23	0,17 (0,491)	-0,46 (0,128)	28	0,04 (0,189)	-0,53 (0,109)	0,07 [-0,26; 0,40] 0,684

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,15 [0,02; 0,28] 0,023 SMD [95%-KI]: 0,18 [0,03; 0,32]
Alter II (Interaktions-p-Wert: 0,025)									
TACKLE	<75 Jahre	Baseline	297	1,15 (1,059)	-	315	1,03 (0,952)	-	-
		Tag 3	350	0,65 (0,902)	-0,47 (0,038)	368	0,67 (0,873)	-0,37 (0,037)	-0,10 [-0,20; 0,00] 0,058
		Tag 6	321	0,41 (0,758)	-0,70 (0,038)	328	0,43 (0,798)	-0,62 (0,038)	-0,08 [-0,19; 0,02] 0,120
		Tag 15	293	0,20 (0,565)	-0,90 (0,040)	297	0,16 (0,475)	-0,92 (0,040)	0,02 [-0,09; 0,13] 0,717
		Tag 29	238	0,12 (0,448)	-0,96 (0,042)	241	0,13 (0,443)	-0,92 (0,041)	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,498
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
	≥75 Jahre	Baseline	12	0,58 (0,900)	-	10	0,70 (0,823)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	13	0,46 (0,776)	-0,12 (0,169)	7	0,14 (0,378)	-0,76 (0,200)	0,64 [0,13; 1,16] 0,015 SMD [95%-KI]: 0,74 [0,15; 1,33]
		Tag 6	12	0,58 (0,996)	0,07 (0,169)	4	0,25 (0,500)	-0,91 (0,234)	0,98 [0,41; 1,54] 0,001 SMD [95%-KI]: 1,13 [0,47; 1,78]
		Tag 15	12	0,25 (0,622)	-0,45 (0,185)	3	0,33 (0,577)	-0,73 (0,277)	0,28 [-0,37; 0,93] 0,400
		Tag 29	12	0,33 (0,651)	-0,40 (0,169)	4	0,25 (0,500)	-0,61 (0,230)	0,21 [-0,35; 0,77] 0,463
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,34 [0,05; 0,64] 0,024 SMD [95%-KI]: 0,40 [0,09; 0,71]
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	1,07 (1,077)	-	156	0,99 (0,865)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	171	0,57 (0,853)	-0,51 (0,055)	190	0,59 (0,822)	-0,47 (0,053)	-0,04 [-0,18; 0,10] 0,571
		Tag 6	155	0,32 (0,702)	-0,78 (0,056)	169	0,40 (0,765)	-0,67 (0,055)	-0,10 [-0,25; 0,04] 0,162
		Tag 15	143	0,17 (0,556)	-0,96 (0,058)	151	0,16 (0,449)	-0,96 (0,058)	0,00 [-0,15; 0,15] 0,979
		Tag 29	110	0,06 (0,311)	-1,04 (0,061)	115	0,09 (0,339)	-0,97 (0,058)	-0,07 [-0,23; 0,09] 0,378
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,11; 0,01] 0,083
		Baseline	169	1,18 (1,043)	-	169	1,05 (1,022)	-	-
	Weiblich	Tag 3	192	0,70 (0,934)	-0,49 (0,055)	185	0,72 (0,913)	-0,36 (0,055)	-0,13 [-0,28; 0,01] 0,070
		Tag 6	178	0,51 (0,811)	-0,68 (0,056)	163	0,45 (0,826)	-0,65 (0,057)	-0,03 [-0,18; 0,12] 0,698
		Tag 15	162	0,23 (0,574)	-0,91 (0,059)	149	0,17 (0,503)	-0,96 (0,059)	0,04 [-0,12; 0,20] 0,606

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	140	0,19 (0,544)	-0,94 (0,059)	130	0,17 (0,515)	-0,94 (0,060)	-0,01 [-0,16; 0,15] 0,945
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,06; 0,06] 0,933
Abstammung (Interaktions-p-Wert: 0,049)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	184	1,16 (1,104)	-	176	0,88 (0,921)	-	-
		Tag 3	236	0,67 (0,923)	-0,46 (0,053)	227	0,57 (0,851)	-0,46 (0,055)	0,01 [-0,13; 0,14] 0,918
		Tag 6	218	0,45 (0,809)	-0,68 (0,054)	209	0,42 (0,799)	-0,60 (0,056)	-0,08 [-0,22; 0,06] 0,247
		Tag 15	212	0,21 (0,580)	-0,95 (0,055)	191	0,15 (0,447)	-0,92 (0,058)	-0,02 [-0,17; 0,12] 0,736
		Tag 29	160	0,12 (0,440)	-0,97 (0,057)	145	0,08 (0,355)	-0,99 (0,060)	0,01 [-0,14; 0,16] 0,869
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
		Baseline	12	1,50 (1,243)	-	19	1,42 (0,961)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Schwarze oder Afro- amerikaner:innen	Tag 3	13	0,85 (1,068)	-0,64 (0,233)	17	0,71 (0,772)	-0,71 (0,196)	0,06 [-0,46; 0,59] 0,812
		Tag 6	12	0,83 (1,115)	-0,43 (0,232)	15	0,73 (1,033)	-0,76 (0,199)	0,32 [-0,21; 0,85] 0,230
		Tag 15	10	0,30 (0,675)	-0,79 (0,246)	13	0,15 (0,376)	-1,22 (0,205)	0,44 [-0,13; 1,00] 0,130
		Tag 29	8	0,13 (0,354)	-1,35 (0,261)	9	0,22 (0,667)	-1,22 (0,222)	-0,13 [-0,74; 0,49] 0,683
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,28 [0,05; 0,51] 0,020 SMD [95%-KI]: 0,26 [0,05; 0,46]
	Indianer:innen oder Alaska-Ur- einwohner:innen	Baseline	89	1,00 (0,953)	-	110	1,16 (0,982)	-	-
		Tag 3	86	0,57 (0,848)	-0,53 (0,068)	104	0,80 (0,918)	-0,34 (0,061)	-0,18 [-0,36; -0,01] 0,041 SMD [95%-KI]: -0,19 [-0,37; -0,01]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	77	0,30 (0,563)	-0,78 (0,070)	84	0,40 (0,730)	-0,72 (0,065)	-0,06 [-0,24; 0,12] 0,528
		Tag 15	61	0,21 (0,551)	-0,88 (0,077)	76	0,20 (0,542)	-0,95 (0,070)	0,07 [-0,13; 0,27] 0,477
		Tag 29	68	0,16 (0,507)	-0,96 (0,073)	79	0,22 (0,547)	-0,88 (0,066)	-0,08 [-0,27; 0,11] 0,418
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,10; 0,03] 0,305
		Baseline	9	1,00 (0,866)	-	8	1,13 (0,835)	-	-
	Asiat:innen	Tag 3	10	0,40 (0,699)	-0,71 (0,169)	8	1,00 (0,926)	-0,08 (0,177)	-0,63 [-1,11; -0,15] 0,010 SMD [95%-KI]: -0,74 [-1,30; -0,18]
		Tag 6	9	0,00 (0,000)	-1,14 (0,179)	8	0,00 (0,000)	-0,98 (0,188)	-0,16 [-0,67; 0,35] 0,535
		Tag 15	8	0,00 (0,000)	-1,12 (0,190)	5	0,00 (0,000)	-1,09 (0,221)	-0,04 [-0,61; 0,54] 0,903

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	6	0,00 (0,000)	-1,22 (0,224)	6	0,00 (0,000)	-1,03 (0,203)	-0,19 [-0,78; 0,40] 0,526
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,30 [-0,43; -0,16] <0,001
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Baseline	15	1,27 (1,033)	-	12	1,00 (0,853)	-	-
		Tag 3	18	0,56 (0,784)	-0,53 (0,179)	19	0,74 (0,806)	-0,22 (0,203)	-0,31 [-0,83; 0,21] 0,242
		Tag 6	17	0,47 (0,800)	-0,73 (0,179)	16	0,50 (0,966)	-0,83 (0,201)	0,10 [-0,42; 0,62] 0,713
		Tag 15	14	0,14 (0,535)	-0,95 (0,195)	15	0,33 (0,617)	-0,97 (0,204)	0,02 [-0,53; 0,56] 0,955
		Tag 29	8	0,25 (0,707)	-0,67 (0,229)	6	0,33 (0,516)	-0,77 (0,250)	0,10 [-0,56; 0,76] 0,770
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,07 [-0,09; 0,23] 0,384
	Ethnie (Interaktions-p-Wert: <0,001)								
	TACKLE	Hispanisch	Baseline	177	1,18 (1,004)	-	193	1,14 (0,950)	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	195	0,74 (0,924)	-0,50 (0,054)	211	0,76 (0,900)	-0,46 (0,052)	-0,05 [-0,19; 0,09] 0,516
		Tag 6	180	0,53 (0,801)	-0,71 (0,055)	178	0,56 (0,870)	-0,67 (0,054)	-0,04 [-0,19; 0,10] 0,553
		Tag 15	153	0,32 (0,694)	-0,92 (0,059)	160	0,22 (0,522)	-1,04 (0,057)	0,12 [-0,04; 0,27] 0,139
		Tag 29	128	0,18 (0,524)	-1,02 (0,060)	128	0,18 (0,493)	-1,02 (0,057)	0,00 [-0,16; 0,16] 0,997
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,03; 0,08] 0,301
		Baseline	132	1,07 (1,127)	-	132	0,84 (0,923)	-	-
	Nicht-Hispanisch	Tag 3	168	0,52 (0,854)	-0,50 (0,056)	164	0,52 (0,810)	-0,38 (0,056)	-0,12 [-0,26; 0,03] 0,121
		Tag 6	153	0,29 (0,704)	-0,73 (0,057)	154	0,27 (0,669)	-0,67 (0,058)	-0,06 [-0,21; 0,09] 0,438
		Tag 15	152	0,09 (0,363)	-0,93 (0,058)	140	0,11 (0,410)	-0,86 (0,060)	-0,07 [-0,23; 0,08] 0,348

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	122	0,08 (0,377)	-0,94 (0,059)	117	0,08 (0,375)	-0,89 (0,061)	-0,06 [-0,22; 0,10] 0,478
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,07 [-0,13; -0,01] 0,030 SMD [95%-KI]: -0,07 [-0,13; -0,01]
Region (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	US	Baseline	44	1,30 (1,047)	-	23	1,52 (0,994)	-	-
		Tag 3	56	0,84 (1,005)	-0,65 (0,138)	31	0,90 (0,978)	-0,52 (0,189)	-0,13 [-0,54; 0,28] 0,531
		Tag 6	46	0,57 (0,958)	-0,82 (0,142)	30	0,77 (1,040)	-0,68 (0,192)	-0,14 [-0,56; 0,28] 0,515
		Tag 15	43	0,35 (0,813)	-0,97 (0,145)	23	0,35 (0,647)	-1,33 (0,203)	0,36 [-0,08; 0,81] 0,110
		Tag 29	39	0,10 (0,384)	-1,15 (0,147)	19	0,16 (0,688)	-1,62 (0,201)	0,47 [0,02; 0,91] 0,038 SMD [95%-KI]: 0,45 [0,02; 0,88]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29						0,07 [-0,12; 0,25] 0,454	
	Europa	Baseline	105	1,01 (1,148)	-	114	0,72 (0,847)	-	-
		Tag 3	151	0,50 (0,807)	-0,49 (0,055)	156	0,51 (0,807)	-0,35 (0,053)	-0,15 [-0,29; -0,01] 0,042 SMD [95%-KI]: -0,15 [-0,29; -0,01]
		Tag 6	142	0,35 (0,725)	-0,66 (0,055)	145	0,26 (0,610)	-0,60 (0,055)	-0,06 [-0,20; 0,09] 0,448
		Tag 15	144	0,13 (0,441)	-0,87 (0,056)	137	0,08 (0,322)	-0,79 (0,056)	-0,08 [-0,23; 0,07] 0,320
		Tag 29	103	0,08 (0,362)	-0,87 (0,059)	108	0,05 (0,252)	-0,80 (0,058)	-0,07 [-0,22; 0,09] 0,403
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,12; -0,01] 0,030 SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,12; -0,01]
	Andere	Baseline	160	1,16 (0,996)	-	188	1,14 (0,955)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	156	0,71 (0,924)	-0,47 (0,056)	188	0,74 (0,884)	-0,45 (0,052)	-0,01 [-0,16; 0,13] 0,855
		Tag 6	145	0,45 (0,735)	-0,74 (0,057)	157	0,52 (0,859)	-0,70 (0,054)	-0,04 [-0,18; 0,11] 0,637
		Tag 15	118	0,25 (0,584)	-0,96 (0,062)	140	0,22 (0,551)	-1,02 (0,057)	0,06 [-0,10; 0,21] 0,494
		Tag 29	108	0,19 (0,555)	-1,02 (0,062)	118	0,20 (0,516)	-0,97 (0,058)	-0,05 [-0,21; 0,11] 0,526
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,04; 0,07] 0,619
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
		Baseline	180	1,17 (1,082)	-	185	1,06 (0,957)	-	-
TACKLE	≤5 Tage	Tag 3	230	0,63 (0,876)	-0,52 (0,052)	227	0,72 (0,892)	-0,36 (0,052)	-0,16 [-0,30; -0,02] 0,025 SMD [95%-KI]: -0,15 [-0,29; -0,02]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	204	0,41 (0,714)	-0,75 (0,053)	202	0,50 (0,854)	-0,57 (0,053)	-0,18 [-0,32; -0,04] 0,014 SMD [95%-KI]: -0,17 [-0,31; -0,03]
		Tag 15	199	0,21 (0,553)	-0,92 (0,055)	185	0,19 (0,502)	-0,95 (0,056)	0,02 [-0,13; 0,17] 0,774
		Tag 29	156	0,14 (0,488)	-0,99 (0,056)	146	0,14 (0,434)	-0,93 (0,057)	-0,05 [-0,20; 0,10] 0,490
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,10; 0,01] 0,128
		Baseline	129	1,07 (1,025)	-	140	0,96 (0,940)	-	-
	>5 Tage	Tag 3	133	0,66 (0,937)	-0,46 (0,058)	148	0,56 (0,827)	-0,48 (0,056)	0,02 [-0,13; 0,17] 0,780
		Tag 6	129	0,43 (0,846)	-0,67 (0,059)	130	0,31 (0,680)	-0,77 (0,058)	0,10 [-0,05; 0,26] 0,190
		Tag 15	106	0,20 (0,592)	-0,93 (0,064)	115	0,13 (0,430)	-0,96 (0,062)	0,03 [-0,13; 0,20] 0,685

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	94	0,12 (0,411)	-0,97 (0,064)	99	0,12 (0,458)	-0,97 (0,062)	0,01 [-0,16; 0,17] 0,934
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,04; 0,07] 0,572
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤3 Tage	Baseline	66	0,95 (1,029)	-	66	1,08 (1,042)	-	-
		Tag 3	81	0,46 (0,807)	-0,45 (0,085)	76	0,84 (0,925)	-0,19 (0,085)	-0,26 [-0,49; -0,04] 0,023 SMD [95%-KI]: -0,26 [-0,48; -0,04]
		Tag 6	70	0,33 (0,675)	-0,67 (0,087)	72	0,71 (0,941)	-0,27 (0,087)	-0,40 [-0,64; -0,17] 0,001 SMD [95%-KI]: -0,39 [-0,61; -0,16]
		Tag 15	71	0,14 (0,424)	-0,85 (0,089)	63	0,22 (0,580)	-0,89 (0,094)	0,03 [-0,21; 0,28] 0,782
		Tag 29	54	0,07 (0,328)	-0,89 (0,093)	45	0,27 (0,618)	-0,73 (0,096)	-0,17 [-0,42; 0,09] 0,205

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,11 [-0,21; -0,02] 0,021 SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,20; -0,02]
	>3 Tage	Baseline	243	1,18 (1,063)	-	259	1,00 (0,926)	-	-
		Tag 3	282	0,69 (0,917)	-0,50 (0,044)	299	0,61 (0,850)	-0,46 (0,043)	-0,03 [-0,15; 0,08] 0,569
		Tag 6	263	0,44 (0,789)	-0,72 (0,045)	260	0,35 (0,732)	-0,75 (0,044)	0,03 [-0,08; 0,15] 0,561
		Tag 15	234	0,22 (0,602)	-0,94 (0,047)	237	0,15 (0,444)	-0,96 (0,046)	0,02 [-0,10; 0,15] 0,692
		Tag 29	196	0,15 (0,489)	-0,99 (0,048)	200	0,10 (0,388)	-1,00 (0,047)	0,01 [-0,12; 0,13] 0,897
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,04; 0,05] 0,784
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	<25%	Baseline	66	0,95 (1,029)	-	66	1,08 (1,042)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	81	0,46 (0,807)	-0,45 (0,085)	76	0,84 (0,925)	-0,19 (0,085)	-0,26 [-0,49; -0,04] 0,023 SMD [95%-KI]: -0,26 [-0,48; -0,04]
		Tag 6	70	0,33 (0,675)	-0,67 (0,087)	72	0,71 (0,941)	-0,27 (0,087)	-0,40 [-0,64; -0,17] 0,001 SMD [95%-KI]: -0,39 [-0,61; -0,16]
		Tag 15	71	0,14 (0,424)	-0,85 (0,089)	63	0,22 (0,580)	-0,89 (0,094)	0,03 [-0,21; 0,28] 0,782
		Tag 29	54	0,07 (0,328)	-0,89 (0,093)	45	0,27 (0,618)	-0,73 (0,096)	-0,17 [-0,42; 0,09] 0,205
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,11 [-0,21; -0,02] 0,021 SMD [95%-KI]: -0,11 [-0,20; -0,02]
	25-50%	Baseline	60	1,18 (1,049)	-	56	0,96 (0,914)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	77	0,82 (0,899)	-0,35 (0,094)	69	0,68 (0,915)	-0,34 (0,096)	-0,01 [-0,26; 0,24] 0,942
		Tag 6	72	0,53 (0,750)	-0,63 (0,096)	58	0,34 (0,715)	-0,63 (0,100)	0,00 [-0,26; 0,25] 0,986
		Tag 15	68	0,29 (0,648)	-0,75 (0,097)	54	0,13 (0,391)	-0,89 (0,105)	0,14 [-0,12; 0,40] 0,300
		Tag 29	48	0,13 (0,444)	-0,93 (0,104)	50	0,08 (0,274)	-0,86 (0,103)	-0,07 [-0,34; 0,21] 0,630
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,09; 0,12] 0,766
		Baseline	54	1,43 (1,143)	-	63	1,13 (0,907)	-	-
	50-75%	Tag 3	72	0,61 (0,897)	-0,74 (0,093)	82	0,63 (0,839)	-0,57 (0,088)	-0,18 [-0,42; 0,06] 0,148
		Tag 6	62	0,37 (0,707)	-0,92 (0,095)	72	0,42 (0,835)	-0,84 (0,091)	-0,08 [-0,33; 0,17] 0,533
		Tag 15	60	0,18 (0,567)	-1,17 (0,099)	68	0,21 (0,505)	-1,06 (0,093)	-0,11 [-0,36; 0,15] 0,416

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert	
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)		
		Tag 29	54	0,22 (0,634)	-1,14 (0,097)	51	0,08 (0,337)	-1,21 (0,096)	0,07 [-0,18; 0,33] 0,579	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,13; 0,07] 0,570	
	≥75%	Baseline	129	1,07 (1,025)	-	140	0,96 (0,940)	-	-	
		Tag 3	133	0,66 (0,937)	-0,46 (0,058)	148	0,56 (0,827)	-0,48 (0,056)	0,02 [-0,13; 0,17] 0,780	
		Tag 6	129	0,43 (0,846)	-0,67 (0,059)	130	0,31 (0,680)	-0,77 (0,058)	0,10 [-0,05; 0,26] 0,190	
		Tag 15	106	0,20 (0,592)	-0,93 (0,064)	115	0,13 (0,430)	-0,96 (0,062)	0,03 [-0,13; 0,20] 0,685	
		Tag 29	94	0,12 (0,411)	-0,97 (0,064)	99	0,12 (0,458)	-0,97 (0,062)	0,01 [-0,16; 0,17] 0,934	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,04; 0,07] 0,572	
	Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: 0,003)									
	TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,86 (1,110)	-	38	0,95 (1,038)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	39	0,41 (0,818)	-0,54 (0,085)	39	0,49 (0,756)	-0,41 (0,083)	-0,12 [-0,36; 0,11] 0,296
		Tag 6	37	0,27 (0,608)	-0,66 (0,086)	37	0,14 (0,481)	-0,75 (0,086)	0,09 [-0,14; 0,33] 0,435
		Tag 15	34	0,15 (0,436)	-0,77 (0,091)	30	0,07 (0,254)	-0,85 (0,093)	0,08 [-0,18; 0,33] 0,549
		Tag 29	28	0,14 (0,525)	-0,86 (0,093)	27	0,07 (0,267)	-0,81 (0,094)	-0,06 [-0,32; 0,20] 0,667
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,07; 0,11] 0,709
		Baseline	272	1,17 (1,048)	-	287	1,03 (0,938)	-	-
	Hoch	Tag 3	324	0,67 (0,904)	-0,45 (0,041)	336	0,68 (0,880)	-0,37 (0,040)	-0,08 [-0,19; 0,03] 0,160
		Tag 6	296	0,44 (0,783)	-0,68 (0,041)	295	0,46 (0,819)	-0,60 (0,041)	-0,08 [-0,20; 0,03] 0,154
		Tag 15	271	0,21 (0,581)	-0,91 (0,043)	270	0,18 (0,493)	-0,92 (0,043)	0,02 [-0,10; 0,14] 0,785

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	222	0,13 (0,452)	-0,95 (0,044)	218	0,14 (0,460)	-0,93 (0,044)	-0,03 [-0,15; 0,09] 0,651
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,07; 0,02] 0,247
COVID-19 Komorbiditäten (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	mindestens eine Komorbidität	Baseline	270	1,16 (1,046)	-	281	1,04 (0,940)	-	-
		Tag 3	321	0,65 (0,896)	-0,45 (0,040)	331	0,68 (0,884)	-0,36 (0,040)	-0,09 [-0,20; 0,02] 0,113
		Tag 6	293	0,43 (0,758)	-0,70 (0,041)	291	0,46 (0,823)	-0,60 (0,041)	-0,10 [-0,21; 0,02] 0,103
		Tag 15	269	0,20 (0,557)	-0,92 (0,043)	266	0,18 (0,494)	-0,93 (0,044)	0,01 [-0,11; 0,13] 0,861
		Tag 29	221	0,13 (0,453)	-0,96 (0,044)	216	0,13 (0,458)	-0,93 (0,044)	-0,03 [-0,15; 0,09] 0,605
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
		Baseline	39	0,92 (1,133)	-	44	0,91 (1,007)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Keine Komorbidität	Tag 3	42	0,52 (0,917)	-0,28 (0,099)	44	0,48 (0,731)	-0,25 (0,092)	-0,03 [-0,27; 0,22] 0,824
		Tag 6	40	0,38 (0,838)	-0,37 (0,099)	41	0,17 (0,495)	-0,55 (0,094)	0,18 [-0,07; 0,43] 0,156
		Tag 15	36	0,22 (0,637)	-0,49 (0,106)	34	0,09 (0,288)	-0,66 (0,100)	0,16 [-0,10; 0,43] 0,226
		Tag 29	29	0,14 (0,516)	-0,62 (0,106)	29	0,10 (0,310)	-0,63 (0,103)	0,01 [-0,26; 0,28] 0,965
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,06 [-0,04; 0,16] 0,247
Kopfschmerzen									
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	0,99 (0,921)	-	156	0,93 (0,902)	-	-
		Tag 3	171	0,53 (0,792)	-0,43 (0,051)	190	0,64 (0,836)	-0,32 (0,049)	-0,11 [-0,24; 0,02] 0,108

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	155	0,33 (0,722)	-0,67 (0,052)	170	0,46 (0,731)	-0,54 (0,051)	-0,14 [-0,27; 0,00] 0,049 SMD [95%-KI]: -0,15 [-0,30; 0,00]
		Tag 15	143	0,17 (0,494)	-0,85 (0,054)	151	0,20 (0,504)	-0,81 (0,054)	-0,05 [-0,19; 0,10] 0,533
		Tag 29	110	0,07 (0,294)	-0,92 (0,057)	115	0,08 (0,301)	-0,87 (0,055)	-0,05 [-0,20; 0,10] 0,547
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,08; 0,02] 0,231
	Weiblich	Baseline	169	1,19 (1,029)	-	169	1,24 (1,008)	-	-
		Tag 3	192	0,67 (0,820)	-0,54 (0,055)	185	0,60 (0,809)	-0,68 (0,055)	0,14 [-0,01; 0,28] 0,065
		Tag 6	178	0,58 (0,841)	-0,64 (0,056)	163	0,51 (0,715)	-0,74 (0,057)	0,10 [-0,05; 0,25] 0,198
		Tag 15	162	0,28 (0,654)	-0,92 (0,059)	149	0,28 (0,602)	-0,97 (0,059)	0,05 [-0,11; 0,21] 0,531

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	140	0,14 (0,425)	-1,09 (0,059)	130	0,22 (0,561)	-1,05 (0,061)	-0,05 [-0,21; 0,12] 0,583
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,05 [0,00; 0,11] 0,060
Abstammung (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	184	1,16 (0,982)	-	176	1,02 (0,977)	-	-
		Tag 3	236	0,58 (0,781)	-0,54 (0,049)	227	0,66 (0,845)	-0,48 (0,050)	-0,06 [-0,19; 0,06] 0,327
		Tag 6	218	0,48 (0,816)	-0,66 (0,049)	210	0,50 (0,772)	-0,69 (0,052)	0,03 [-0,11; 0,16] 0,692
		Tag 15	212	0,19 (0,517)	-0,99 (0,051)	191	0,18 (0,495)	-0,96 (0,054)	-0,03 [-0,16; 0,11] 0,705
		Tag 29	160	0,09 (0,305)	-1,09 (0,053)	145	0,11 (0,410)	-1,07 (0,057)	-0,02 [-0,16; 0,13] 0,796
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,03; 0,06] 0,599
		Baseline	12	1,25 (1,055)	-	19	1,32 (1,003)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Schwarze oder Afro-amerikaner:innen	Tag 3	13	0,77 (1,092)	-0,70 (0,239)	17	0,41 (0,712)	-0,89 (0,201)	0,19 [-0,35; 0,73] 0,492
		Tag 6	12	1,00 (1,128)	-0,27 (0,237)	15	0,47 (0,516)	-0,80 (0,204)	0,53 [-0,01; 1,07] 0,055
		Tag 15	10	0,20 (0,632)	-0,66 (0,253)	13	0,15 (0,376)	-1,04 (0,210)	0,38 [-0,19; 0,96] 0,192
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-1,16 (0,268)	9	0,33 (0,500)	-1,20 (0,227)	0,04 [-0,59; 0,67] 0,897
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,31 [0,07; 0,54] 0,013 SMD [95%-KI]: 0,30 [0,08; 0,52]
	Indianer:innen oder Alaska-Ureinwohner:innen	Baseline	89	0,94 (0,981)	-	110	1,18 (0,950)	-	-
		Tag 3	86	0,60 (0,816)	-0,40 (0,069)	104	0,55 (0,762)	-0,56 (0,062)	0,17 [-0,01; 0,34] 0,067
		Tag 6	77	0,38 (0,670)	-0,67 (0,071)	84	0,44 (0,608)	-0,64 (0,066)	-0,03 [-0,22; 0,15] 0,747

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	61	0,38 (0,756)	-0,67 (0,078)	76	0,34 (0,644)	-0,81 (0,071)	0,14 [-0,06; 0,34] 0,175
		Tag 29	68	0,21 (0,534)	-0,85 (0,074)	79	0,23 (0,554)	-0,83 (0,067)	-0,02 [-0,21; 0,17] 0,821
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,07 [0,00; 0,13] 0,052
		Baseline	9	0,67 (1,000)	-	8	0,75 (0,886)	-	-
	Asiat:innen	Tag 3	10	0,30 (0,483)	-0,44 (0,205)	8	0,50 (1,069)	-0,16 (0,210)	-0,27 [-0,84; 0,30] 0,347
		Tag 6	9	0,11 (0,333)	-0,53 (0,210)	8	0,25 (0,463)	-0,11 (0,217)	-0,43 [-1,01; 0,16] 0,155
		Tag 15	8	0,25 (0,707)	-0,65 (0,219)	5	0,40 (0,894)	-0,42 (0,239)	-0,23 [-0,86; 0,40] 0,482
		Tag 29	6	0,00 (0,000)	-0,65 (0,243)	6	0,17 (0,408)	-0,25 (0,226)	-0,39 [-1,04; 0,25] 0,233

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,29 [-0,53; -0,05] 0,022 SMD [95%-KI]: -0,31 [-0,54; -0,08]
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Baseline	15	1,40 (0,910)	-	12	1,17 (1,030)	-	-
		Tag 3	18	0,94 (0,998)	-0,25 (0,174)	19	0,79 (0,855)	-0,41 (0,196)	0,16 [-0,34; 0,66] 0,523
		Tag 6	17	0,47 (0,874)	-0,87 (0,173)	16	0,69 (0,873)	-0,46 (0,194)	-0,40 [-0,90; 0,10] 0,115
		Tag 15	14	0,29 (0,611)	-1,12 (0,189)	15	0,40 (0,737)	-0,93 (0,199)	-0,19 [-0,71; 0,33] 0,478
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-1,07 (0,214)	6	0,00 (0,000)	-1,31 (0,233)	0,24 [-0,37; 0,85] 0,442
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [-0,14; 0,22] 0,672
Ethnie (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Hispanisch	Baseline	177	1,08 (0,976)	-	193	1,11 (0,967)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	195	0,67 (0,828)	-0,43 (0,052)	211	0,59 (0,802)	-0,55 (0,049)	0,12 [-0,01; 0,25] 0,082
		Tag 6	180	0,48 (0,787)	-0,68 (0,053)	178	0,52 (0,707)	-0,64 (0,052)	-0,04 [-0,18; 0,10] 0,599
		Tag 15	153	0,34 (0,709)	-0,81 (0,057)	160	0,26 (0,566)	-0,90 (0,055)	0,09 [-0,06; 0,24] 0,232
		Tag 29	128	0,16 (0,466)	-0,94 (0,058)	128	0,21 (0,496)	-0,92 (0,056)	-0,02 [-0,18; 0,13] 0,769
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,06 [0,01; 0,11] 0,013 SMD [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,11]
	Nicht-Hispanisch	Baseline	132	1,11 (1,001)	-	132	1,05 (0,975)	-	-
		Tag 3	168	0,52 (0,781)	-0,57 (0,055)	164	0,66 (0,847)	-0,46 (0,055)	-0,11 [-0,26; 0,04] 0,138
		Tag 6	153	0,44 (0,810)	-0,63 (0,055)	155	0,45 (0,740)	-0,65 (0,057)	0,03 [-0,12; 0,17] 0,735

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	152	0,13 (0,404)	-0,99 (0,057)	140	0,21 (0,543)	-0,89 (0,059)	-0,09 [-0,25; 0,06] 0,228
		Tag 29	122	0,06 (0,234)	-1,10 (0,059)	117	0,09 (0,415)	-1,04 (0,061)	-0,06 [-0,22; 0,10] 0,443
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,09; 0,02] 0,190
Region (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	US	Baseline	44	1,25 (0,991)	-	23	1,39 (1,158)	-	-
		Tag 3	56	0,68 (0,897)	-0,72 (0,138)	31	0,90 (1,012)	-0,59 (0,190)	-0,13 [-0,54; 0,28] 0,530
		Tag 6	46	0,54 (0,862)	-0,76 (0,142)	30	0,70 (0,837)	-0,79 (0,193)	0,03 [-0,39; 0,45] 0,890
		Tag 15	43	0,16 (0,531)	-1,08 (0,146)	23	0,48 (0,994)	-1,19 (0,204)	0,12 [-0,33; 0,56] 0,608
		Tag 29	39	0,03 (0,160)	-1,36 (0,148)	19	0,37 (0,895)	-1,37 (0,202)	0,01 [-0,43; 0,46] 0,961
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Europa	Baseline	105	1,13 (0,981)	-	114	1,05 (0,976)	-	-
		Tag 3	151	0,52 (0,756)	-0,59 (0,053)	156	0,60 (0,817)	-0,52 (0,052)	-0,07 [-0,21; 0,07] 0,358
		Tag 6	142	0,48 (0,848)	-0,66 (0,054)	145	0,48 (0,765)	-0,68 (0,054)	0,02 [-0,13; 0,16] 0,828
		Tag 15	144	0,17 (0,502)	-1,01 (0,055)	137	0,12 (0,365)	-0,99 (0,056)	-0,02 [-0,17; 0,12] 0,745
		Tag 29	103	0,07 (0,253)	-1,11 (0,059)	108	0,03 (0,165)	-1,08 (0,059)	-0,03 [-0,19; 0,13] 0,723
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,07; 0,03] 0,362
	Andere	Baseline	160	1,03 (0,987)	-	188	1,07 (0,939)	-	-
		Tag 3	156	0,66 (0,823)	-0,37 (0,054)	188	0,59 (0,786)	-0,48 (0,049)	0,11 [-0,03; 0,25] 0,118
		Tag 6	145	0,43 (0,724)	-0,63 (0,055)	158	0,44 (0,653)	-0,60 (0,052)	-0,04 [-0,18; 0,10] 0,592
		Tag 15	118	0,34 (0,682)	-0,76 (0,060)	140	0,31 (0,589)	-0,79 (0,055)	0,03 [-0,13; 0,18] 0,728

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	108	0,19 (0,496)	-0,86 (0,060)	118	0,24 (0,518)	-0,83 (0,056)	-0,03 [-0,18; 0,13] 0,714
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [-0,01; 0,09] 0,144
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,043)									
TACKLE	≤5 Tage	Baseline	180	1,21 (1,007)	-	185	1,11 (0,908)	-	-
		Tag 3	230	0,65 (0,836)	-0,53 (0,049)	227	0,65 (0,809)	-0,56 (0,049)	0,03 [-0,10; 0,17] 0,614
		Tag 6	204	0,48 (0,765)	-0,72 (0,050)	202	0,53 (0,754)	-0,64 (0,051)	-0,08 [-0,21; 0,06] 0,262
		Tag 15	199	0,21 (0,547)	-1,01 (0,052)	185	0,19 (0,502)	-0,99 (0,053)	-0,02 [-0,16; 0,13] 0,825
		Tag 29	156	0,09 (0,329)	-1,09 (0,054)	146	0,16 (0,465)	-1,00 (0,055)	-0,09 [-0,24; 0,06] 0,241
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
	>5 Tage	Baseline	129	0,95 (0,938)	-	140	1,06 (1,047)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	133	0,52 (0,755)	-0,42 (0,058)	148	0,57 (0,842)	-0,42 (0,056)	0,01 [-0,14; 0,16] 0,940
		Tag 6	129	0,45 (0,847)	-0,54 (0,059)	131	0,40 (0,665)	-0,63 (0,058)	0,09 [-0,07; 0,24] 0,262
		Tag 15	106	0,27 (0,655)	-0,69 (0,064)	115	0,31 (0,626)	-0,74 (0,062)	0,05 [-0,12; 0,21] 0,575
		Tag 29	94	0,15 (0,439)	-0,88 (0,064)	99	0,15 (0,460)	-0,90 (0,062)	0,02 [-0,15; 0,18] 0,845
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,07 [0,01; 0,12] 0,017 SMD [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,12]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: 0,010)									
TACKLE	<25%	Baseline	66	1,02 (0,936)	-	66	1,17 (0,870)	-	-
		Tag 3	81	0,70 (0,887)	-0,40 (0,081)	76	0,76 (0,846)	-0,49 (0,081)	0,09 [-0,13; 0,31] 0,431
		Tag 6	70	0,41 (0,712)	-0,74 (0,084)	72	0,54 (0,711)	-0,59 (0,084)	-0,15 [-0,38; 0,08] 0,194

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	71	0,27 (0,654)	-0,87 (0,085)	63	0,29 (0,607)	-0,93 (0,091)	0,06 [-0,18; 0,30] 0,624
		Tag 29	54	0,04 (0,191)	-1,03 (0,091)	45	0,22 (0,517)	-0,90 (0,094)	-0,12 [-0,37; 0,13] 0,342
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,07; 0,10] 0,657
	25-50%	Baseline	60	1,23 (1,064)	-	56	1,16 (0,949)	-	-
		Tag 3	77	0,61 (0,764)	-0,58 (0,093)	69	0,59 (0,863)	-0,56 (0,095)	-0,03 [-0,27; 0,22] 0,824
		Tag 6	72	0,49 (0,787)	-0,66 (0,094)	58	0,53 (0,754)	-0,61 (0,099)	-0,04 [-0,29; 0,21] 0,755
		Tag 15	68	0,22 (0,514)	-0,98 (0,096)	54	0,19 (0,552)	-0,99 (0,103)	0,01 [-0,25; 0,27] 0,950
		Tag 29	48	0,15 (0,412)	-0,97 (0,104)	50	0,16 (0,548)	-0,97 (0,103)	0,00 [-0,27; 0,27] 0,990
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,11; 0,08] 0,754
	50-75%	Baseline	54	1,41 (1,000)	-	63	1,00 (0,916)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	72	0,64 (0,861)	-0,60 (0,084)	82	0,59 (0,719)	-0,66 (0,078)	0,06 [-0,15; 0,28] 0,571
		Tag 6	62	0,53 (0,804)	-0,75 (0,086)	72	0,53 (0,804)	-0,73 (0,082)	-0,02 [-0,24; 0,21] 0,892
		Tag 15	60	0,13 (0,430)	-1,19 (0,090)	68	0,10 (0,306)	-1,07 (0,083)	-0,12 [-0,36; 0,11] 0,299
		Tag 29	54	0,09 (0,351)	-1,24 (0,089)	51	0,10 (0,300)	-1,13 (0,088)	-0,11 [-0,35; 0,13] 0,369
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,13; 0,02] 0,166
		Baseline	129	0,95 (0,938)	-	140	1,06 (1,047)	-	-
	≥75%	Tag 3	133	0,52 (0,755)	-0,42 (0,058)	148	0,57 (0,842)	-0,42 (0,056)	0,01 [-0,14; 0,16] 0,940
		Tag 6	129	0,45 (0,847)	-0,54 (0,059)	131	0,40 (0,665)	-0,63 (0,058)	0,09 [-0,07; 0,24] 0,262
		Tag 15	106	0,27 (0,655)	-0,69 (0,064)	115	0,31 (0,626)	-0,74 (0,062)	0,05 [-0,12; 0,21] 0,575

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	94	0,15 (0,439)	-0,88 (0,064)	99	0,15 (0,460)	-0,90 (0,062)	0,02 [-0,15; 0,18] 0,845
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,07 [0,01; 0,12] 0,017 SMD [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,12]
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: 0,017)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	1,30 (0,996)	-	38	1,08 (1,075)	-	-
		Tag 3	39	0,49 (0,644)	-0,71 (0,097)	39	0,33 (0,577)	-0,84 (0,095)	0,13 [-0,14; 0,39] 0,355
		Tag 6	37	0,38 (0,721)	-0,83 (0,098)	37	0,43 (0,728)	-0,83 (0,098)	0,00 [-0,27; 0,27] 0,997
		Tag 15	34	0,21 (0,538)	-0,98 (0,104)	30	0,13 (0,507)	-1,05 (0,106)	0,07 [-0,22; 0,36] 0,642
		Tag 29	28	0,18 (0,476)	-1,14 (0,107)	27	0,04 (0,192)	-1,11 (0,109)	-0,03 [-0,33; 0,27] 0,849
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Hoch	Baseline	272	1,07 (0,983)	-	287	1,09 (0,956)	-	-
		Tag 3	324	0,62 (0,826)	-0,42 (0,039)	336	0,65 (0,840)	-0,43 (0,038)	0,01 [-0,10; 0,11] 0,875
		Tag 6	296	0,48 (0,806)	-0,60 (0,040)	296	0,49 (0,722)	-0,58 (0,040)	-0,01 [-0,12; 0,10] 0,840
		Tag 15	271	0,24 (0,593)	-0,84 (0,042)	270	0,25 (0,560)	-0,84 (0,042)	0,00 [-0,12; 0,12] 0,997
		Tag 29	222	0,10 (0,360)	-0,96 (0,043)	218	0,17 (0,483)	-0,91 (0,043)	-0,05 [-0,17; 0,07] 0,443
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,02; 0,06] 0,324
Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	<30 ng/mL	Baseline	199	1,14 (1,015)	-	217	1,08 (0,978)	-	-
		Tag 3	241	0,60 (0,816)	-0,52 (0,048)	248	0,60 (0,834)	-0,55 (0,046)	0,03 [-0,09; 0,16] 0,609
		Tag 6	221	0,50 (0,813)	-0,65 (0,049)	216	0,49 (0,709)	-0,63 (0,049)	-0,02 [-0,15; 0,11] 0,753

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	206	0,28 (0,637)	-0,88 (0,051)	196	0,22 (0,504)	-0,91 (0,051)	0,03 [-0,11; 0,16] 0,717
		Tag 29	170	0,12 (0,395)	-1,04 (0,052)	171	0,15 (0,456)	-0,97 (0,051)	-0,07 [-0,21; 0,07] 0,315
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,02; 0,08] 0,231
	≥30 ng/mL	Baseline	59	0,86 (0,937)	-	52	1,02 (0,980)	-	-
		Tag 3	65	0,40 (0,725)	-0,47 (0,072)	69	0,45 (0,718)	-0,45 (0,075)	-0,02 [-0,21; 0,18] 0,874
		Tag 6	63	0,35 (0,722)	-0,52 (0,073)	62	0,40 (0,613)	-0,42 (0,079)	-0,10 [-0,29; 0,10] 0,347
		Tag 15	54	0,15 (0,492)	-0,71 (0,079)	56	0,25 (0,640)	-0,68 (0,083)	-0,02 [-0,24; 0,19] 0,840
		Tag 29	44	0,07 (0,334)	-0,81 (0,081)	38	0,11 (0,388)	-0,79 (0,087)	-0,02 [-0,24; 0,21] 0,882
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,13; 0,01] 0,076

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,038)									
TACKLE	Positiv	Baseline	43	0,95 (1,045)	-	51	0,94 (0,858)	-	-
		Tag 3	47	0,51 (0,748)	-0,48 (0,086)	54	0,43 (0,633)	-0,60 (0,079)	0,11 [-0,11; 0,34] 0,315
		Tag 6	43	0,28 (0,549)	-0,71 (0,087)	53	0,32 (0,581)	-0,73 (0,081)	0,01 [-0,21; 0,24] 0,898
		Tag 15	37	0,24 (0,597)	-0,73 (0,092)	49	0,18 (0,441)	-0,82 (0,083)	0,09 [-0,15; 0,33] 0,460
		Tag 29	28	0,14 (0,448)	-0,81 (0,098)	40	0,13 (0,404)	-0,88 (0,086)	0,07 [-0,18; 0,32] 0,566
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,06 [-0,02; 0,14] 0,132
	Negativ	Baseline	260	1,11 (0,974)	-	270	1,11 (0,984)	-	-
		Tag 3	308	0,61 (0,813)	-0,48 (0,042)	315	0,64 (0,841)	-0,49 (0,041)	0,01 [-0,10; 0,12] 0,918
		Tag 6	283	0,48 (0,814)	-0,65 (0,043)	275	0,51 (0,732)	-0,61 (0,043)	-0,04 [-0,16; 0,07] 0,452

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	261	0,23 (0,591)	-0,90 (0,045)	246	0,24 (0,574)	-0,90 (0,046)	0,00 [-0,12; 0,12] 0,963
		Tag 29	218	0,11 (0,368)	-1,03 (0,046)	201	0,16 (0,477)	-0,97 (0,046)	-0,06 [-0,18; 0,06] 0,341
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,04; 0,04] 0,934
Verlust des Geschmackssinns									
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	0,53 (0,901)	-	156	0,68 (1,035)	-	-
		Tag 3	171	0,40 (0,731)	-0,26 (0,054)	190	0,58 (0,885)	-0,09 (0,052)	-0,17 [-0,31; -0,04] 0,013 SMD [95%-KI]: -0,17 [-0,31; -0,04]
		Tag 6	155	0,32 (0,709)	-0,36 (0,055)	170	0,45 (0,836)	-0,19 (0,053)	-0,17 [-0,31; -0,04] 0,014 SMD [95%-KI]: -0,18 [-0,32; -0,04]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	143	0,15 (0,521)	-0,52 (0,056)	151	0,15 (0,486)	-0,54 (0,056)	0,02 [-0,13; 0,16] 0,819
		Tag 29	110	0,11 (0,456)	-0,47 (0,058)	115	0,04 (0,278)	-0,61 (0,056)	0,14 [-0,01; 0,28] 0,066
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,09; 0,04] 0,400
		Baseline	169	0,70 (0,999)	-	169	0,62 (0,880)	-	-
	Weiblich	Tag 3	192	0,57 (0,895)	-0,04 (0,053)	185	0,50 (0,841)	-0,18 (0,053)	0,14 [0,00; 0,28] 0,044 SMD [95%-KI]: 0,15 [0,00; 0,30]
		Tag 6	178	0,52 (0,878)	-0,11 (0,054)	163	0,44 (0,794)	-0,27 (0,055)	0,16 [0,01; 0,30] 0,031 SMD [95%-KI]: 0,17 [0,02; 0,32]
		Tag 15	162	0,22 (0,590)	-0,42 (0,056)	149	0,15 (0,425)	-0,50 (0,057)	0,08 [-0,07; 0,23] 0,287

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	140	0,11 (0,417)	-0,56 (0,056)	130	0,05 (0,259)	-0,60 (0,057)	0,04 [-0,11; 0,19] 0,574
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [0,01; 0,15] 0,021 SMD [95%-KI]: 0,09 [0,01; 0,16]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤5 Tage	Baseline	180	0,54 (0,923)	-	185	0,50 (0,879)	-	-
		Tag 3	230	0,51 (0,813)	-0,04 (0,054)	227	0,57 (0,881)	0,04 (0,053)	-0,08 [-0,22; 0,06] 0,278
		Tag 6	204	0,50 (0,868)	-0,06 (0,054)	202	0,50 (0,865)	-0,03 (0,054)	-0,03 [-0,17; 0,11] 0,656
		Tag 15	199	0,21 (0,588)	-0,33 (0,056)	185	0,20 (0,530)	-0,35 (0,057)	0,01 [-0,13; 0,16] 0,851
		Tag 29	156	0,14 (0,488)	-0,39 (0,056)	146	0,06 (0,293)	-0,47 (0,057)	0,08 [-0,07; 0,23] 0,305
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	>5 Tage	Baseline	129	0,73 (0,998)	-	140	0,84 (1,020)	-	-
		Tag 3	133	0,46 (0,848)	-0,23 (0,050)	148	0,49 (0,837)	-0,34 (0,048)	0,11 [-0,02; 0,23] 0,098
		Tag 6	129	0,30 (0,692)	-0,41 (0,051)	131	0,34 (0,721)	-0,47 (0,050)	0,06 [-0,07; 0,19] 0,351
		Tag 15	106	0,16 (0,500)	-0,61 (0,054)	115	0,07 (0,288)	-0,73 (0,052)	0,12 [-0,02; 0,25] 0,095
		Tag 29	94	0,06 (0,322)	-0,66 (0,054)	99	0,03 (0,224)	-0,76 (0,052)	0,10 [-0,04; 0,23] 0,166
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [0,02; 0,13] 0,006 SMD [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,13]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤3 Tage	Baseline	66	0,44 (0,825)	-	66	0,41 (0,859)	-	-
		Tag 3	81	0,42 (0,739)	0,02 (0,086)	76	0,49 (0,808)	0,09 (0,086)	-0,07 [-0,30; 0,16] 0,548
		Tag 6	70	0,46 (0,879)	0,05 (0,087)	72	0,54 (0,903)	0,11 (0,088)	-0,06 [-0,30; 0,17] 0,587

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	71	0,20 (0,600)	-0,26 (0,089)	63	0,27 (0,601)	-0,22 (0,094)	-0,04 [-0,29; 0,20] 0,741
		Tag 29	54	0,20 (0,626)	-0,24 (0,092)	45	0,02 (0,149)	-0,41 (0,094)	0,17 [-0,08; 0,41] 0,189
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,13; 0,09] 0,706
	>3 Tage	Baseline	243	0,67 (0,987)	-	259	0,71 (0,972)	-	-
		Tag 3	282	0,51 (0,849)	-0,16 (0,043)	299	0,56 (0,878)	-0,18 (0,041)	0,02 [-0,09; 0,13] 0,726
		Tag 6	263	0,41 (0,791)	-0,28 (0,043)	261	0,41 (0,788)	-0,30 (0,043)	0,02 [-0,09; 0,13] 0,678
		Tag 15	234	0,19 (0,547)	-0,50 (0,045)	237	0,12 (0,405)	-0,58 (0,044)	0,08 [-0,03; 0,20] 0,153
		Tag 29	196	0,09 (0,362)	-0,57 (0,045)	200	0,06 (0,287)	-0,64 (0,044)	0,07 [-0,05; 0,18] 0,252
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,05 [0,00; 0,10] 0,063

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: 0,026)									
TACKLE	<30 ng/mL	Baseline	199	0,66 (0,965)	-	217	0,63 (0,919)	-	-
		Tag 3	241	0,54 (0,866)	-0,07 (0,047)	248	0,49 (0,839)	-0,15 (0,045)	0,08 [-0,04; 0,21] 0,176
		Tag 6	221	0,51 (0,872)	-0,14 (0,048)	216	0,44 (0,810)	-0,22 (0,047)	0,07 [-0,05; 0,20] 0,245
		Tag 15	206	0,21 (0,576)	-0,44 (0,049)	196	0,16 (0,465)	-0,49 (0,049)	0,05 [-0,08; 0,18] 0,484
		Tag 29	170	0,13 (0,469)	-0,49 (0,049)	171	0,06 (0,301)	-0,57 (0,048)	0,08 [-0,04; 0,21] 0,200
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,05 [-0,01; 0,11] 0,119
	≥30 ng/mL	Baseline	59	0,54 (0,953)	-	52	0,87 (1,085)	-	-
		Tag 3	65	0,29 (0,701)	-0,41 (0,085)	69	0,59 (0,846)	-0,28 (0,088)	-0,13 [-0,35; 0,08] 0,234
		Tag 6	63	0,21 (0,572)	-0,50 (0,086)	62	0,40 (0,778)	-0,43 (0,090)	-0,06 [-0,28; 0,16] 0,568

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	54	0,13 (0,478)	-0,62 (0,091)	56	0,13 (0,384)	-0,68 (0,094)	0,06 [-0,17; 0,29] 0,606
		Tag 29	44	0,07 (0,334)	-0,68 (0,090)	38	0,05 (0,226)	-0,74 (0,094)	0,06 [-0,17; 0,29] 0,611
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,08; 0,14] 0,536
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Positiv	Baseline	43	0,67 (1,107)	-	51	0,75 (1,036)	-	-
		Tag 3	47	0,32 (0,726)	-0,28 (0,065)	54	0,13 (0,516)	-0,46 (0,060)	0,18 [0,01; 0,35] 0,035 SMD [95%-KI]: 0,17 [0,01; 0,32]
		Tag 6	43	0,14 (0,467)	-0,44 (0,066)	53	0,11 (0,375)	-0,51 (0,061)	0,07 [-0,10; 0,24] 0,392
		Tag 15	37	0,14 (0,481)	-0,46 (0,069)	49	0,02 (0,143)	-0,59 (0,063)	0,13 [-0,05; 0,30] 0,156
		Tag 29	28	0,07 (0,378)	-0,50 (0,072)	40	0,00 (0,000)	-0,59 (0,064)	0,08 [-0,10; 0,27] 0,363

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,10 [0,02; 0,17] 0,011 SMD [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,16]
	Negativ	Baseline	260	0,61 (0,926)	-	270	0,63 (0,943)	-	-
		Tag 3	308	0,51 (0,837)	-0,11 (0,043)	315	0,61 (0,887)	-0,08 (0,043)	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,647
		Tag 6	283	0,47 (0,847)	-0,18 (0,044)	275	0,50 (0,852)	-0,18 (0,044)	0,00 [-0,11; 0,11] 0,973
		Tag 15	261	0,20 (0,574)	-0,46 (0,046)	246	0,18 (0,495)	-0,51 (0,046)	0,05 [-0,07; 0,17] 0,436
		Tag 29	218	0,12 (0,445)	-0,51 (0,046)	201	0,06 (0,294)	-0,61 (0,046)	0,10 [-0,02; 0,22] 0,095
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,02; 0,09] 0,262
Verlust des Geruchsinns									
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	<65 Jahre	Baseline	282	0,71 (1,013)	-	283	0,72 (1,025)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	323	0,61 (0,914)	-0,11 (0,041)	333	0,69 (0,956)	-0,06 (0,041)	-0,05 [-0,17; 0,06] 0,363
		Tag 6	295	0,50 (0,861)	-0,23 (0,041)	299	0,52 (0,872)	-0,22 (0,042)	-0,02 [-0,13; 0,10] 0,775
		Tag 15	268	0,24 (0,640)	-0,49 (0,043)	267	0,20 (0,515)	-0,54 (0,044)	0,05 [-0,07; 0,17] 0,420
		Tag 29	227	0,17 (0,563)	-0,52 (0,044)	217	0,06 (0,274)	-0,69 (0,044)	0,17 [0,05; 0,29] 0,005 SMD [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,29]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [-0,01; 0,10] 0,110
	≥65 Jahre	Baseline	27	0,52 (0,975)	-	42	0,55 (0,832)	-	-
		Tag 3	40	0,40 (0,672)	-0,12 (0,088)	42	0,36 (0,727)	-0,07 (0,072)	-0,04 [-0,27; 0,18] 0,698
		Tag 6	38	0,16 (0,437)	-0,31 (0,088)	34	0,26 (0,567)	-0,19 (0,078)	-0,11 [-0,34; 0,12] 0,328

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	37	0,05 (0,229)	-0,45 (0,092)	33	0,06 (0,242)	-0,40 (0,081)	-0,05 [-0,29; 0,19] 0,685
		Tag 29	23	0,04 (0,209)	-0,47 (0,096)	28	0,11 (0,416)	-0,36 (0,082)	-0,12 [-0,36; 0,13] 0,356
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,07 [-0,16; 0,02] 0,111
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	0,60 (0,988)	-	156	0,68 (1,041)	-	-
		Tag 3	171	0,47 (0,814)	-0,25 (0,058)	190	0,67 (0,964)	-0,04 (0,056)	-0,22 [-0,36; -0,07] 0,004 SMD [95%-KI]: -0,21 [-0,36; -0,07]
		Tag 6	155	0,37 (0,739)	-0,36 (0,059)	170	0,48 (0,844)	-0,22 (0,058)	-0,14 [-0,29; 0,01] 0,063
		Tag 15	143	0,19 (0,593)	-0,55 (0,061)	151	0,18 (0,504)	-0,55 (0,060)	0,00 [-0,16; 0,15] 0,999

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	110	0,14 (0,550)	-0,49 (0,062)	115	0,07 (0,343)	-0,65 (0,060)	0,16 [0,00; 0,32] 0,044 SMD [95%-KI]: 0,16 [0,00; 0,31]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,10; 0,04] 0,415
	Weiblich	Baseline	169	0,77 (1,024)	-	169	0,72 (0,970)	-	-
		Tag 3	192	0,69 (0,947)	-0,07 (0,057)	185	0,63 (0,913)	-0,17 (0,057)	0,10 [-0,05; 0,25] 0,196
		Tag 6	178	0,54 (0,896)	-0,22 (0,057)	163	0,52 (0,856)	-0,29 (0,058)	0,08 [-0,07; 0,23] 0,317
		Tag 15	162	0,25 (0,621)	-0,51 (0,060)	149	0,19 (0,484)	-0,58 (0,061)	0,07 [-0,09; 0,23] 0,369
		Tag 29	140	0,17 (0,536)	-0,60 (0,060)	130	0,06 (0,241)	-0,74 (0,061)	0,13 [-0,02; 0,29] 0,098

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,09 [0,02; 0,16] 0,017 SMD [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,16]
Abstammung (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	184	0,73 (1,045)	-	176	0,70 (1,022)	-	-
		Tag 3	236	0,55 (0,862)	-0,20 (0,056)	227	0,66 (0,971)	-0,14 (0,057)	-0,06 [-0,20; 0,08] 0,404
		Tag 6	218	0,42 (0,795)	-0,32 (0,056)	210	0,48 (0,837)	-0,31 (0,058)	0,00 [-0,14; 0,14] 0,969
		Tag 15	212	0,22 (0,608)	-0,55 (0,057)	191	0,16 (0,481)	-0,59 (0,060)	0,04 [-0,11; 0,19] 0,587
		Tag 29	160	0,17 (0,574)	-0,61 (0,058)	145	0,09 (0,352)	-0,71 (0,061)	0,09 [-0,06; 0,24] 0,227
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,05; 0,09] 0,606
		Baseline	12	0,50 (0,905)	-	19	0,84 (0,958)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Schwarze oder Afro-amerikaner:innen	Tag 3	13	0,31 (0,630)	-0,70 (0,198)	17	0,65 (0,996)	-0,20 (0,164)	-0,51 [-0,95; -0,06] 0,027 SMD [95%-KI]: -0,54 [-1,02; -0,06]
		Tag 6	12	0,08 (0,289)	-0,57 (0,197)	15	0,80 (1,146)	-0,14 (0,167)	-0,43 [-0,88; 0,02] 0,061
		Tag 15	10	0,10 (0,316)	-0,71 (0,210)	13	0,23 (0,599)	-0,62 (0,173)	-0,09 [-0,57; 0,39] 0,716
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-0,70 (0,224)	9	0,00 (0,000)	-0,73 (0,188)	0,03 [-0,50; 0,56] 0,910
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,27; 0,11] 0,408
		Baseline	89	0,67 (0,986)	-	110	0,75 (1,027)	-	-
	Indianer:innen oder Alaska-Ureinwohner:innen	Tag 3	86	0,65 (0,943)	-0,09 (0,070)	104	0,65 (0,890)	-0,09 (0,063)	0,00 [-0,18; 0,18] 0,981
		Tag 6	77	0,47 (0,771)	-0,29 (0,071)	84	0,51 (0,829)	-0,23 (0,066)	-0,06 [-0,24; 0,13] 0,549

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	61	0,21 (0,581)	-0,49 (0,078)	76	0,16 (0,402)	-0,61 (0,071)	0,12 [-0,08; 0,32] 0,247
		Tag 29	68	0,13 (0,420)	-0,48 (0,074)	79	0,04 (0,192)	-0,73 (0,067)	0,25 [0,06; 0,44] 0,009 SMD [95%-KI]: 0,25 [0,06; 0,44]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [0,00; 0,16] 0,056
		Baseline	9	0,44 (0,726)	-	8	0,25 (0,707)	-	-
	Asiat:innen	Tag 3	10	0,50 (0,850)	-0,19 (0,147)	8	0,75 (1,035)	0,42 (0,151)	-0,61 [-1,02; -0,20] 0,004 SMD [95%-KI]: -0,85 [-1,43; -0,28]
		Tag 6	9	0,67 (1,118)	-0,20 (0,152)	8	0,25 (0,707)	0,13 (0,158)	-0,32 [-0,75; 0,10] 0,137
		Tag 15	8	0,00 (0,000)	-0,48 (0,159)	5	0,00 (0,000)	-0,19 (0,176)	-0,29 [-0,75; 0,17] 0,220

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert	
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)		
		Tag 29	6	0,00 (0,000)	-0,59 (0,180)	6	0,00 (0,000)	-0,13 (0,166)	-0,46 [-0,94; 0,02] 0,058	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,37 [-0,53; -0,21] <0,001	
		Baseline	15	0,60 (0,986)	-	12	0,33 (0,651)	-	-	
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Tag 3	18	1,06 (1,110)	0,31 (0,247)	19	0,53 (0,772)	-0,04 (0,271)	0,35 [-0,34; 1,04] 0,322	
		Tag 6	17	1,12 (1,269)	0,26 (0,248)	16	0,50 (0,894)	-0,14 (0,269)	0,40 [-0,28; 1,09] 0,249	
		Tag 15	14	0,50 (0,941)	-0,40 (0,262)	15	0,60 (0,828)	-0,22 (0,276)	-0,18 [-0,90; 0,53] 0,615	
		Tag 29	8	0,38 (1,061)	-0,23 (0,270)	6	0,00 (0,000)	-0,52 (0,293)	0,29 [-0,46; 1,04] 0,450	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,12 [-0,28; 0,53] 0,529	
	Region (Interaktions-p-Wert: 0,030)									
	TACKLE	US	Baseline	44	0,80 (1,091)	-	23	1,00 (1,044)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	56	0,59 (0,848)	-0,44 (0,113)	31	0,90 (1,165)	-0,17 (0,156)	-0,27 [-0,61; 0,07] 0,122
		Tag 6	46	0,35 (0,640)	-0,54 (0,117)	30	0,63 (1,066)	-0,57 (0,159)	0,03 [-0,33; 0,38] 0,885
		Tag 15	43	0,14 (0,467)	-0,86 (0,120)	23	0,26 (0,619)	-0,84 (0,169)	-0,02 [-0,40; 0,35] 0,905
		Tag 29	39	0,05 (0,320)	-0,93 (0,122)	19	0,05 (0,229)	-1,11 (0,167)	0,18 [-0,19; 0,56] 0,344
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,16; 0,12] 0,794
		Baseline	105	0,73 (1,049)	-	114	0,68 (0,971)	-	-
	Europa	Tag 3	151	0,51 (0,871)	-0,17 (0,068)	156	0,66 (0,947)	-0,10 (0,066)	-0,07 [-0,24; 0,10] 0,416
		Tag 6	142	0,40 (0,791)	-0,32 (0,068)	145	0,50 (0,843)	-0,21 (0,067)	-0,10 [-0,28; 0,07] 0,248
		Tag 15	144	0,17 (0,559)	-0,55 (0,069)	137	0,16 (0,489)	-0,53 (0,068)	-0,03 [-0,21; 0,15] 0,762

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	103	0,17 (0,617)	-0,58 (0,071)	108	0,09 (0,375)	-0,61 (0,069)	0,03 [-0,15; 0,21] 0,759
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,13; 0,05] 0,335
		Baseline	160	0,64 (0,961)	-	188	0,68 (1,016)	-	-
	Andere	Tag 3	156	0,66 (0,926)	-0,09 (0,058)	188	0,60 (0,887)	-0,10 (0,054)	0,01 [-0,13; 0,15] 0,890
		Tag 6	145	0,56 (0,912)	-0,21 (0,058)	158	0,46 (0,811)	-0,24 (0,055)	0,03 [-0,11; 0,18] 0,659
		Tag 15	118	0,31 (0,698)	-0,43 (0,062)	140	0,19 (0,478)	-0,55 (0,058)	0,12 [-0,04; 0,27] 0,147
		Tag 29	108	0,18 (0,526)	-0,45 (0,062)	118	0,04 (0,202)	-0,69 (0,058)	0,24 [0,09; 0,40] 0,002 SMD [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,40]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,11 [0,04; 0,18] 0,003 SMD [95%-KI]: 0,11 [0,04; 0,18]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤5 Tage	Baseline	180	0,59 (0,950)	-	185	0,52 (0,915)	-	-
		Tag 3	230	0,63 (0,905)	0,01 (0,057)	227	0,66 (0,947)	0,08 (0,056)	-0,06 [-0,21; 0,08] 0,391
		Tag 6	204	0,54 (0,884)	-0,06 (0,057)	202	0,59 (0,916)	0,02 (0,058)	-0,08 [-0,23; 0,07] 0,314
		Tag 15	199	0,24 (0,635)	-0,37 (0,059)	185	0,24 (0,562)	-0,37 (0,060)	0,00 [-0,15; 0,16] 0,985
		Tag 29	156	0,17 (0,570)	-0,38 (0,060)	146	0,10 (0,359)	-0,52 (0,060)	0,14 [-0,01; 0,30] 0,075
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,06; 0,08] 0,790
	>5 Tage	Baseline	129	0,84 (1,074)	-	140	0,94 (1,068)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	133	0,51 (0,867)	-0,34 (0,055)	148	0,64 (0,927)	-0,33 (0,053)	-0,01 [-0,15; 0,13] 0,851
		Tag 6	129	0,34 (0,723)	-0,54 (0,056)	131	0,34 (0,710)	-0,60 (0,055)	0,06 [-0,08; 0,21] 0,385
		Tag 15	106	0,19 (0,554)	-0,71 (0,059)	115	0,09 (0,339)	-0,81 (0,058)	0,10 [-0,05; 0,26] 0,176
		Tag 29	94	0,13 (0,492)	-0,74 (0,059)	99	0,02 (0,141)	-0,90 (0,057)	0,16 [0,00; 0,31] 0,043 SMD [95%-KI]: 0,15 [0,00; 0,29]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [0,01; 0,14] 0,018 SMD [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,13]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤3 Tage	Baseline	66	0,42 (0,805)	-	66	0,47 (0,915)	-	-
		Tag 3	81	0,54 (0,852)	0,11 (0,100)	76	0,61 (0,981)	0,17 (0,101)	-0,06 [-0,32; 0,21] 0,660

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	70	0,53 (0,959)	0,13 (0,101)	72	0,69 (0,988)	0,27 (0,103)	-0,14 [-0,41; 0,13] 0,306
		Tag 15	71	0,27 (0,716)	-0,25 (0,103)	63	0,30 (0,638)	-0,26 (0,109)	0,01 [-0,27; 0,29] 0,939
		Tag 29	54	0,24 (0,751)	-0,21 (0,106)	45	0,02 (0,149)	-0,53 (0,109)	0,33 [0,04; 0,61] 0,025 SMD [95%-KI]: 0,38 [0,05; 0,71]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,05 [-0,08; 0,19] 0,439
		Baseline	243	0,77 (1,048)	-	259	0,76 (1,018)	-	-
	>3 Tage	Tag 3	282	0,60 (0,904)	-0,20 (0,044)	299	0,66 (0,928)	-0,16 (0,043)	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,505
	Tag 6	263	0,44 (0,793)	-0,37 (0,045)	261	0,44 (0,800)	-0,38 (0,044)	0,01 [-0,10; 0,13] 0,819	
	Tag 15	234	0,21 (0,572)	-0,58 (0,046)	237	0,15 (0,444)	-0,63 (0,046)	0,05 [-0,07; 0,17] 0,372	

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	196	0,13 (0,467)	-0,62 (0,047)	200	0,08 (0,316)	-0,73 (0,046)	0,10 [-0,02; 0,22] 0,088
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,02; 0,09] 0,223
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: 0,017)									
TACKLE	<25%	Baseline	66	0,42 (0,805)	-	66	0,47 (0,915)	-	-
		Tag 3	81	0,54 (0,852)	0,11 (0,100)	76	0,61 (0,981)	0,17 (0,101)	-0,06 [-0,32; 0,21] 0,660
		Tag 6	70	0,53 (0,959)	0,13 (0,101)	72	0,69 (0,988)	0,27 (0,103)	-0,14 [-0,41; 0,13] 0,306
		Tag 15	71	0,27 (0,716)	-0,25 (0,103)	63	0,30 (0,638)	-0,26 (0,109)	0,01 [-0,27; 0,29] 0,939
		Tag 29	54	0,24 (0,751)	-0,21 (0,106)	45	0,02 (0,149)	-0,53 (0,109)	0,33 [0,04; 0,61] 0,025 SMD [95%-KI]: 0,38 [0,05; 0,71]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,05 [-0,08; 0,19] 0,439
	25-50%	Baseline	60	0,67 (1,052)	-	56	0,43 (0,892)	-	-
		Tag 3	77	0,65 (0,970)	0,00 (0,102)	69	0,70 (0,960)	0,09 (0,103)	-0,09 [-0,35; 0,17] 0,497
		Tag 6	72	0,50 (0,856)	-0,15 (0,103)	58	0,52 (0,863)	0,00 (0,106)	-0,15 [-0,42; 0,11] 0,255
		Tag 15	68	0,22 (0,619)	-0,42 (0,104)	54	0,20 (0,562)	-0,41 (0,110)	-0,01 [-0,29; 0,26] 0,926
		Tag 29	48	0,15 (0,505)	-0,42 (0,109)	50	0,10 (0,416)	-0,53 (0,108)	0,11 [-0,17; 0,38] 0,457
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
	50-75%	Baseline	54	0,70 (0,983)	-	63	0,67 (0,933)	-	-
		Tag 3	72	0,71 (0,895)	-0,10 (0,094)	82	0,68 (0,915)	-0,05 (0,089)	-0,05 [-0,29; 0,19] 0,690
		Tag 6	62	0,60 (0,839)	-0,20 (0,095)	72	0,56 (0,886)	-0,26 (0,091)	0,06 [-0,19; 0,30] 0,640

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	60	0,22 (0,555)	-0,46 (0,099)	68	0,22 (0,484)	-0,48 (0,093)	0,01 [-0,24; 0,27] 0,912
		Tag 29	54	0,13 (0,391)	-0,55 (0,097)	51	0,16 (0,418)	-0,54 (0,095)	-0,01 [-0,26; 0,24] 0,955
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,10; 0,14] 0,766
	≥75%	Baseline	129	0,84 (1,074)	-	140	0,94 (1,068)	-	-
		Tag 3	133	0,51 (0,867)	-0,34 (0,055)	148	0,64 (0,927)	-0,33 (0,053)	-0,01 [-0,15; 0,13] 0,851
		Tag 6	129	0,34 (0,723)	-0,54 (0,056)	131	0,34 (0,710)	-0,60 (0,055)	0,06 [-0,08; 0,21] 0,385
		Tag 15	106	0,19 (0,554)	-0,71 (0,059)	115	0,09 (0,339)	-0,81 (0,058)	0,10 [-0,05; 0,26] 0,176
		Tag 29	94	0,13 (0,492)	-0,74 (0,059)	99	0,02 (0,141)	-0,90 (0,057)	0,16 [0,00; 0,31] 0,043 SMD [95%-KI]: 0,15 [0,00; 0,29]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [0,01; 0,14] 0,018 SMD [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,13]
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: 0,010)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,76 (1,090)	-	38	0,61 (0,946)	-	-
		Tag 3	39	0,44 (0,821)	-0,26 (0,089)	39	0,38 (0,747)	-0,29 (0,087)	0,03 [-0,21; 0,27] 0,820
		Tag 6	37	0,35 (0,753)	-0,35 (0,089)	37	0,30 (0,777)	-0,39 (0,089)	0,04 [-0,20; 0,29] 0,737
		Tag 15	34	0,21 (0,592)	-0,49 (0,094)	30	0,10 (0,403)	-0,60 (0,094)	0,11 [-0,15; 0,37] 0,403
		Tag 29	28	0,07 (0,378)	-0,53 (0,094)	27	0,00 (0,000)	-0,61 (0,094)	0,07 [-0,19; 0,33] 0,594
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [-0,03; 0,20] 0,155
	Hoch	Baseline	272	0,68 (1,000)	-	287	0,71 (1,011)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	324	0,60 (0,900)	-0,09 (0,041)	336	0,68 (0,954)	-0,04 (0,041)	-0,06 [-0,17; 0,06] 0,338
		Tag 6	296	0,48 (0,839)	-0,22 (0,042)	296	0,52 (0,855)	-0,19 (0,042)	-0,03 [-0,15; 0,09] 0,620
		Tag 15	271	0,22 (0,611)	-0,48 (0,044)	270	0,19 (0,503)	-0,52 (0,044)	0,03 [-0,09; 0,16] 0,585
		Tag 29	222	0,17 (0,558)	-0,51 (0,044)	218	0,07 (0,310)	-0,66 (0,044)	0,16 [0,03; 0,28] 0,012 SMD [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,28]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,03; 0,08] 0,292
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Positiv	Baseline	43	0,91 (1,151)	-	51	0,82 (1,072)	-	-
		Tag 3	47	0,51 (0,930)	-0,35 (0,082)	54	0,24 (0,581)	-0,52 (0,075)	0,17 [-0,04; 0,38] 0,109
		Tag 6	43	0,21 (0,559)	-0,57 (0,082)	53	0,19 (0,590)	-0,60 (0,076)	0,03 [-0,18; 0,24] 0,773

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	37	0,22 (0,584)	-0,65 (0,086)	49	0,02 (0,143)	-0,76 (0,078)	0,11 [-0,11; 0,33] 0,312
		Tag 29	28	0,18 (0,548)	-0,63 (0,089)	40	0,00 (0,000)	-0,80 (0,079)	0,17 [-0,05; 0,40] 0,126
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,11 [0,01; 0,21] 0,035 SMD [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,18]
	Negativ	Baseline	260	0,66 (0,980)	-	270	0,68 (0,992)	-	-
		Tag 3	308	0,59 (0,888)	-0,12 (0,046)	315	0,70 (0,958)	-0,05 (0,045)	-0,06 [-0,18; 0,05] 0,289
		Tag 6	283	0,51 (0,864)	-0,22 (0,046)	275	0,55 (0,872)	-0,21 (0,047)	-0,02 [-0,13; 0,10] 0,802
		Tag 15	261	0,22 (0,617)	-0,50 (0,048)	246	0,21 (0,531)	-0,54 (0,049)	0,04 [-0,09; 0,16] 0,559

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	218	0,16 (0,546)	-0,53 (0,048)	201	0,07 (0,315)	-0,68 (0,049)	0,15 [0,02; 0,27] 0,020 SMD [95%-KI]: 0,15 [0,02; 0,28]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [-0,02; 0,09] 0,213
Halsschmerzen									
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	0,49 (0,735)	-	156	0,58 (0,812)	-	-
		Tag 3	171	0,30 (0,641)	-0,27 (0,038)	190	0,33 (0,658)	-0,24 (0,037)	-0,03 [-0,13; 0,07] 0,586
		Tag 6	155	0,20 (0,539)	-0,37 (0,039)	170	0,21 (0,575)	-0,35 (0,038)	-0,02 [-0,12; 0,08] 0,692
		Tag 15	143	0,11 (0,430)	-0,40 (0,041)	151	0,07 (0,308)	-0,48 (0,040)	0,08 [-0,03; 0,19] 0,145
		Tag 29	110	0,04 (0,301)	-0,51 (0,043)	115	0,07 (0,288)	-0,47 (0,041)	-0,03 [-0,15; 0,08] 0,541

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,03; 0,05] 0,625
	Weiblich	Baseline	168	0,70 (0,832)	-	169	0,67 (0,843)	-	-
		Tag 3	192	0,46 (0,730)	-0,22 (0,041)	185	0,33 (0,638)	-0,41 (0,041)	0,19 [0,08; 0,30] 0,001 SMD [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,36]
		Tag 6	178	0,31 (0,681)	-0,46 (0,042)	163	0,19 (0,466)	-0,54 (0,042)	0,08 [-0,03; 0,19] 0,151
		Tag 15	162	0,11 (0,402)	-0,65 (0,044)	149	0,11 (0,370)	-0,62 (0,044)	-0,03 [-0,15; 0,09] 0,616
		Tag 29	140	0,06 (0,299)	-0,67 (0,044)	130	0,13 (0,401)	-0,61 (0,045)	-0,07 [-0,19; 0,05] 0,268
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,02; 0,06] 0,370
Abstammung (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	183	0,57 (0,787)	-	176	0,52 (0,792)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	236	0,39 (0,721)	-0,19 (0,035)	227	0,29 (0,654)	-0,30 (0,035)	0,11 [0,02; 0,20] 0,014 SMD [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,26]
		Tag 6	218	0,26 (0,637)	-0,37 (0,035)	210	0,15 (0,465)	-0,43 (0,037)	0,06 [-0,04; 0,15] 0,234
		Tag 15	212	0,11 (0,416)	-0,49 (0,036)	191	0,05 (0,246)	-0,52 (0,038)	0,03 [-0,07; 0,13] 0,536
		Tag 29	160	0,03 (0,193)	-0,56 (0,038)	145	0,08 (0,335)	-0,50 (0,040)	-0,06 [-0,16; 0,04] 0,260
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [0,00; 0,07] 0,070
	Schwarze oder Afro- amerikaner:innen	Baseline	12	1,08 (1,084)	-	19	0,89 (0,937)	-	-
		Tag 3	13	0,31 (0,630)	-0,47 (0,177)	17	0,41 (0,618)	-0,51 (0,144)	0,04 [-0,38; 0,45] 0,862

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	12	0,58 (1,084)	-0,18 (0,175)	15	0,33 (0,488)	-0,60 (0,148)	0,42 [0,01; 0,84] 0,046 SMD [95%-KI]: 0,43 [0,01; 0,84]
		Tag 15	10	0,40 (0,966)	-0,28 (0,190)	13	0,15 (0,376)	-0,73 (0,155)	0,45 [0,00; 0,90] 0,050
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-0,97 (0,208)	9	0,22 (0,441)	-0,79 (0,174)	-0,18 [-0,69; 0,33] 0,484
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,12 [-0,03; 0,26] 0,113
	Indianer:innen oder Alaska-Ur- einwohner:innen	Baseline	89	0,60 (0,779)	-	110	0,67 (0,791)	-	-
		Tag 3	86	0,36 (0,631)	-0,28 (0,055)	104	0,37 (0,624)	-0,33 (0,050)	0,05 [-0,09; 0,19] 0,475
		Tag 6	77	0,25 (0,517)	-0,43 (0,057)	84	0,19 (0,478)	-0,48 (0,053)	0,05 [-0,10; 0,20] 0,516
		Tag 15	61	0,08 (0,277)	-0,58 (0,062)	76	0,12 (0,399)	-0,56 (0,056)	-0,02 [-0,18; 0,14] 0,839

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	68	0,09 (0,334)	-0,61 (0,059)	79	0,14 (0,383)	-0,53 (0,054)	-0,08 [-0,23; 0,08] 0,327
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,06; 0,06] 0,914
		Baseline	9	0,56 (0,726)	-	8	0,75 (1,035)	-	-
	Asiat:innen	Tag 3	10	0,50 (0,850)	-0,30 (0,149)	8	0,38 (0,518)	-0,29 (0,153)	-0,01 [-0,42; 0,41] 0,967
		Tag 6	9	0,00 (0,000)	-0,75 (0,154)	8	0,25 (0,463)	-0,43 (0,159)	-0,32 [-0,75; 0,11] 0,145
		Tag 15	8	0,00 (0,000)	-0,74 (0,161)	5	0,60 (0,894)	-0,26 (0,178)	-0,49 [-0,96; -0,02] 0,041 SMD [95%-KI]: -0,55 [-1,08; -0,02]
		Tag 29	6	0,00 (0,000)	-0,71 (0,182)	6	0,17 (0,408)	-0,56 (0,167)	-0,15 [-0,63; 0,34] 0,547

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,26 [-0,42; -0,10] 0,005 SMD [95%-KI]: -0,29 [-0,46; -0,13]
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Baseline	15	0,67 (0,724)	-	12	1,17 (1,115)	-	-
		Tag 3	18	0,39 (0,608)	-0,44 (0,154)	19	0,47 (0,772)	-0,63 (0,170)	0,19 [-0,25; 0,63] 0,400
		Tag 6	17	0,18 (0,529)	-0,85 (0,154)	16	0,69 (1,078)	-0,40 (0,168)	-0,45 [-0,89; -0,01] 0,043 SMD [95%-KI]: -0,50 [-0,97; -0,02]
		Tag 15	14	0,14 (0,363)	-0,71 (0,167)	15	0,20 (0,561)	-0,90 (0,172)	0,18 [-0,28; 0,65] 0,441
		Tag 29	8	0,38 (1,061)	-0,55 (0,185)	6	0,00 (0,000)	-0,95 (0,200)	0,40 [-0,12; 0,93] 0,133
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,07 [-0,10; 0,25] 0,395

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Ethnie (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Hispanisch	Baseline	177	0,67 (0,788)	-	193	0,72 (0,846)	-	-
		Tag 3	195	0,45 (0,726)	-0,29 (0,042)	211	0,37 (0,674)	-0,36 (0,041)	0,07 [-0,04; 0,18] 0,204
		Tag 6	180	0,33 (0,692)	-0,48 (0,043)	178	0,25 (0,609)	-0,50 (0,042)	0,02 [-0,09; 0,14] 0,705
		Tag 15	153	0,18 (0,539)	-0,59 (0,046)	160	0,13 (0,406)	-0,61 (0,045)	0,02 [-0,10; 0,15] 0,687
		Tag 29	128	0,09 (0,397)	-0,64 (0,047)	128	0,13 (0,384)	-0,60 (0,045)	-0,04 [-0,16; 0,08] 0,528
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,02; 0,07] 0,282
	Nicht-Hispanisch	Baseline	131	0,52 (0,798)	-	132	0,49 (0,786)	-	-
		Tag 3	168	0,31 (0,647)	-0,18 (0,033)	164	0,27 (0,608)	-0,31 (0,034)	0,13 [0,04; 0,22] 0,005 SMD [95%-KI]: 0,16 [0,05; 0,28]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	153	0,18 (0,514)	-0,34 (0,034)	155	0,14 (0,396)	-0,41 (0,035)	0,06 [-0,03; 0,16] 0,171
		Tag 15	152	0,05 (0,210)	-0,46 (0,035)	140	0,04 (0,236)	-0,49 (0,037)	0,03 [-0,07; 0,12] 0,588
		Tag 29	122	0,02 (0,128)	-0,54 (0,037)	117	0,07 (0,314)	-0,48 (0,038)	-0,05 [-0,15; 0,05] 0,319
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,05] 0,178
Region (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	US	Baseline	44	0,82 (0,870)	-	23	0,74 (0,864)	-	-
		Tag 3	56	0,46 (0,785)	-0,33 (0,107)	31	0,55 (0,850)	-0,19 (0,148)	-0,15 [-0,47; 0,18] 0,380
		Tag 6	46	0,39 (0,829)	-0,44 (0,110)	30	0,30 (0,651)	-0,61 (0,150)	0,18 [-0,16; 0,51] 0,303
		Tag 15	43	0,19 (0,664)	-0,65 (0,114)	23	0,22 (0,600)	-0,71 (0,160)	0,06 [-0,30; 0,41] 0,748
		Tag 29	39	0,05 (0,320)	-0,80 (0,116)	19	0,32 (0,671)	-0,70 (0,158)	-0,10 [-0,45; 0,26] 0,594

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29						0,03 [-0,10; 0,16] 0,642	
	Europa	Baseline	104	0,45 (0,762)	-	114	0,47 (0,755)	-	-
		Tag 3	151	0,32 (0,659)	-0,17 (0,034)	156	0,27 (0,626)	-0,27 (0,033)	0,10 [0,01; 0,19] 0,026 SMD [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,25]
		Tag 6	142	0,22 (0,609)	-0,35 (0,034)	145	0,12 (0,389)	-0,38 (0,034)	0,03 [-0,06; 0,12] 0,482
		Tag 15	144	0,09 (0,372)	-0,42 (0,035)	137	0,04 (0,224)	-0,46 (0,035)	0,04 [-0,05; 0,14] 0,371
		Tag 29	103	0,01 (0,099)	-0,48 (0,038)	108	0,03 (0,214)	-0,47 (0,037)	-0,01 [-0,12; 0,09] 0,774
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [0,00; 0,06] 0,056
		Andere	Baseline	160	0,64 (0,780)	-	188	0,70 (0,857)	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	156	0,41 (0,690)	-0,27 (0,042)	188	0,34 (0,621)	-0,38 (0,039)	0,11 [0,00; 0,22] 0,044 SMD [95%-KI]: 0,13 [0,00; 0,26]
		Tag 6	145	0,26 (0,550)	-0,47 (0,043)	158	0,25 (0,594)	-0,48 (0,041)	0,01 [-0,10; 0,12] 0,904
		Tag 15	118	0,11 (0,341)	-0,59 (0,046)	140	0,12 (0,369)	-0,59 (0,043)	0,00 [-0,12; 0,12] 0,970
		Tag 29	108	0,09 (0,399)	-0,62 (0,046)	118	0,14 (0,368)	-0,57 (0,043)	-0,06 [-0,18; 0,06] 0,334
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,03; 0,05] 0,639
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,022)									
TACKLE	≤5 Tage	Baseline	179	0,61 (0,767)	-	185	0,62 (0,845)	-	-
		Tag 3	230	0,39 (0,708)	-0,24 (0,037)	227	0,35 (0,665)	-0,29 (0,036)	0,05 [-0,05; 0,15] 0,310
		Tag 6	204	0,23 (0,551)	-0,43 (0,037)	202	0,20 (0,531)	-0,42 (0,038)	-0,02 [-0,12; 0,08] 0,763

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	199	0,10 (0,371)	-0,53 (0,039)	185	0,09 (0,318)	-0,54 (0,039)	0,01 [-0,10; 0,11] 0,904
		Tag 29	156	0,06 (0,326)	-0,57 (0,040)	146	0,08 (0,300)	-0,53 (0,040)	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,461
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,05; 0,03] 0,590
		Baseline	129	0,60 (0,834)	-	140	0,63 (0,808)	-	-
	>5 Tage	Tag 3	133	0,37 (0,668)	-0,23 (0,045)	148	0,29 (0,620)	-0,38 (0,043)	0,15 [0,04; 0,26] 0,010 SMD [95%-KI]: 0,18 [0,04; 0,32]
		Tag 6	129	0,31 (0,716)	-0,39 (0,045)	131	0,19 (0,513)	-0,50 (0,045)	0,11 [-0,01; 0,23] 0,064
		Tag 15	106	0,14 (0,487)	-0,53 (0,049)	115	0,10 (0,374)	-0,58 (0,047)	0,05 [-0,07; 0,18] 0,416
		Tag 29	94	0,04 (0,250)	-0,62 (0,049)	99	0,13 (0,420)	-0,55 (0,048)	-0,06 [-0,19; 0,06] 0,321

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,06 [0,02; 0,10] 0,007 SMD [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,13]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤3 Tage	Baseline	66	0,56 (0,659)	-	66	0,59 (0,822)	-	-
		Tag 3	81	0,42 (0,739)	-0,11 (0,066)	76	0,45 (0,755)	-0,19 (0,066)	0,09 [-0,09; 0,26] 0,340
		Tag 6	70	0,30 (0,598)	-0,28 (0,068)	72	0,29 (0,615)	-0,34 (0,068)	0,06 [-0,12; 0,25] 0,491
		Tag 15	71	0,14 (0,457)	-0,41 (0,069)	63	0,10 (0,296)	-0,50 (0,073)	0,09 [-0,11; 0,28] 0,377
		Tag 29	54	0,11 (0,502)	-0,47 (0,073)	45	0,13 (0,405)	-0,48 (0,075)	0,01 [-0,19; 0,21] 0,887
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,06; 0,08] 0,773
	>3 Tage	Baseline	242	0,62 (0,828)	-	259	0,63 (0,831)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	282	0,37 (0,680)	-0,27 (0,031)	299	0,30 (0,614)	-0,37 (0,030)	0,09 [0,01; 0,18] 0,022 SMD [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,21]
		Tag 6	263	0,25 (0,627)	-0,45 (0,032)	261	0,17 (0,493)	-0,48 (0,031)	0,03 [-0,05; 0,11] 0,476
		Tag 15	234	0,10 (0,401)	-0,56 (0,033)	237	0,09 (0,351)	-0,57 (0,033)	0,01 [-0,08; 0,10] 0,830
		Tag 29	196	0,04 (0,212)	-0,63 (0,034)	200	0,10 (0,341)	-0,56 (0,033)	-0,06 [-0,15; 0,02] 0,156
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,05] 0,187
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
		Baseline	66	0,56 (0,659)	-	66	0,59 (0,822)	-	-
TACKLE	<25%	Tag 3	81	0,42 (0,739)	-0,11 (0,066)	76	0,45 (0,755)	-0,19 (0,066)	0,09 [-0,09; 0,26] 0,340
		Tag 6	70	0,30 (0,598)	-0,28 (0,068)	72	0,29 (0,615)	-0,34 (0,068)	0,06 [-0,12; 0,25] 0,491

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	71	0,14 (0,457)	-0,41 (0,069)	63	0,10 (0,296)	-0,50 (0,073)	0,09 [-0,11; 0,28] 0,377
		Tag 29	54	0,11 (0,502)	-0,47 (0,073)	45	0,13 (0,405)	-0,48 (0,075)	0,01 [-0,19; 0,21] 0,887
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,06; 0,08] 0,773
	25-50%	Baseline	59	0,58 (0,814)	-	56	0,68 (0,897)	-	-
		Tag 3	77	0,35 (0,684)	-0,36 (0,063)	69	0,30 (0,577)	-0,29 (0,065)	-0,07 [-0,23; 0,10] 0,427
		Tag 6	72	0,18 (0,513)	-0,49 (0,064)	58	0,12 (0,378)	-0,42 (0,067)	-0,06 [-0,24; 0,11] 0,465
		Tag 15	68	0,06 (0,293)	-0,56 (0,066)	54	0,06 (0,302)	-0,59 (0,070)	0,03 [-0,15; 0,21] 0,721
		Tag 29	48	0,02 (0,144)	-0,59 (0,070)	50	0,08 (0,274)	-0,52 (0,069)	-0,07 [-0,25; 0,11] 0,451
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,09; 0,05] 0,627
	50-75%	Baseline	54	0,70 (0,838)	-	63	0,60 (0,834)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	72	0,40 (0,705)	-0,26 (0,059)	82	0,30 (0,642)	-0,39 (0,055)	0,13 [-0,02; 0,29] 0,089
		Tag 6	62	0,19 (0,538)	-0,55 (0,061)	72	0,18 (0,539)	-0,49 (0,058)	-0,05 [-0,22; 0,11] 0,504
		Tag 15	60	0,08 (0,334)	-0,63 (0,064)	68	0,10 (0,352)	-0,54 (0,059)	-0,09 [-0,26; 0,07] 0,276
		Tag 29	54	0,04 (0,191)	-0,66 (0,063)	51	0,04 (0,196)	-0,61 (0,062)	-0,05 [-0,22; 0,12] 0,565
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,08; 0,03] 0,356
		Baseline	129	0,60 (0,834)	-	140	0,63 (0,808)	-	-
	≥75%	Tag 3	133	0,37 (0,668)	-0,23 (0,045)	148	0,29 (0,620)	-0,38 (0,043)	0,15 [0,04; 0,26] 0,010 SMD [95%-KI]: 0,18 [0,04; 0,32]
		Tag 6	129	0,31 (0,716)	-0,39 (0,045)	131	0,19 (0,513)	-0,50 (0,045)	0,11 [-0,01; 0,23] 0,064

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	106	0,14 (0,487)	-0,53 (0,049)	115	0,10 (0,374)	-0,58 (0,047)	0,05 [-0,07; 0,18] 0,416
		Tag 29	94	0,04 (0,250)	-0,62 (0,049)	99	0,13 (0,420)	-0,55 (0,048)	-0,06 [-0,19; 0,06] 0,321
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,06 [0,02; 0,10] 0,007 SMD [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,13]
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: 0,001)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,68 (0,709)	-	38	0,45 (0,645)	-	-
		Tag 3	39	0,38 (0,673)	-0,19 (0,055)	39	0,18 (0,389)	-0,41 (0,054)	0,22 [0,07; 0,37] 0,004 SMD [95%-KI]: 0,33 [0,10; 0,55]
		Tag 6	37	0,14 (0,419)	-0,46 (0,056)	37	0,11 (0,315)	-0,49 (0,056)	0,03 [-0,13; 0,18] 0,734
		Tag 15	34	0,12 (0,327)	-0,44 (0,059)	30	0,00 (0,000)	-0,57 (0,060)	0,13 [-0,03; 0,30] 0,118

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert	
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)		
		Tag 29	28	0,00 (0,000)	-0,65 (0,060)	27	0,04 (0,192)	-0,49 (0,061)	-0,16 [-0,33; 0,01] 0,061	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,05 [-0,01; 0,11] 0,090	
		Baseline	271	0,59 (0,806)	-	287	0,65 (0,848)	-	-	
	Hoch	Tag 3	324	0,38 (0,696)	-0,21 (0,030)	336	0,35 (0,669)	-0,29 (0,029)	0,08 [0,00; 0,16] 0,065	
		Tag 6	296	0,27 (0,640)	-0,37 (0,031)	296	0,21 (0,543)	-0,41 (0,030)	0,04 [-0,04; 0,13] 0,327	
		Tag 15	271	0,11 (0,425)	-0,51 (0,032)	270	0,10 (0,357)	-0,52 (0,032)	0,01 [-0,07; 0,10] 0,753	
		Tag 29	222	0,06 (0,317)	-0,55 (0,033)	218	0,11 (0,368)	-0,52 (0,033)	-0,03 [-0,12; 0,06] 0,503	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,05] 0,285	
	Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
	TACKLE	<30 ng/mL	Baseline	198	0,62 (0,808)	-	217	0,64 (0,822)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	241	0,35 (0,674)	-0,27 (0,036)	248	0,34 (0,647)	-0,33 (0,035)	0,05 [-0,04; 0,15] 0,262
		Tag 6	221	0,31 (0,699)	-0,39 (0,037)	216	0,20 (0,524)	-0,45 (0,036)	0,07 [-0,03; 0,17] 0,185
		Tag 15	206	0,13 (0,435)	-0,53 (0,039)	196	0,09 (0,316)	-0,56 (0,038)	0,03 [-0,07; 0,13] 0,552
		Tag 29	170	0,08 (0,361)	-0,60 (0,039)	171	0,11 (0,344)	-0,51 (0,038)	-0,08 [-0,19; 0,02] 0,129
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,02; 0,06] 0,362
	≥30 ng/mL	Baseline	59	0,54 (0,773)	-	52	0,58 (0,848)	-	-
		Tag 3	65	0,40 (0,680)	-0,17 (0,047)	69	0,30 (0,649)	-0,33 (0,048)	0,16 [0,03; 0,28] 0,014 SMD [95%-KI]: 0,19 [0,04; 0,35]
		Tag 6	63	0,11 (0,364)	-0,50 (0,047)	62	0,15 (0,474)	-0,48 (0,051)	-0,01 [-0,14; 0,12] 0,854

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	54	0,02 (0,136)	-0,59 (0,051)	56	0,07 (0,322)	-0,51 (0,054)	-0,08 [-0,22; 0,06] 0,263
		Tag 29	44	0,00 (0,000)	-0,60 (0,053)	38	0,08 (0,359)	-0,58 (0,057)	-0,02 [-0,17; 0,12] 0,748
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,04; 0,04] 0,937
Ausgangswert von Zink (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	<100 ug/dL	Baseline	229	0,57 (0,784)	-	238	0,64 (0,833)	-	-
		Tag 3	274	0,38 (0,691)	-0,23 (0,033)	271	0,35 (0,665)	-0,30 (0,032)	0,07 [-0,02; 0,16] 0,120
		Tag 6	253	0,28 (0,653)	-0,38 (0,034)	234	0,20 (0,511)	-0,43 (0,034)	0,04 [-0,05; 0,13] 0,341
		Tag 15	233	0,11 (0,373)	-0,51 (0,035)	214	0,10 (0,342)	-0,53 (0,036)	0,01 [-0,08; 0,11] 0,790
		Tag 29	190	0,07 (0,342)	-0,56 (0,036)	176	0,11 (0,368)	-0,51 (0,036)	-0,06 [-0,15; 0,04] 0,236
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	≥100 ug/dL	Baseline	27	0,85 (0,949)	-	26	0,65 (0,745)	-	-
		Tag 3	29	0,28 (0,591)	-0,47 (0,063)	33	0,30 (0,585)	-0,59 (0,064)	0,12 [-0,06; 0,29] 0,189
		Tag 6	25	0,12 (0,332)	-0,68 (0,066)	30	0,23 (0,626)	-0,70 (0,067)	0,02 [-0,17; 0,20] 0,852
		Tag 15	23	0,00 (0,000)	-0,81 (0,073)	30	0,00 (0,000)	-0,78 (0,067)	-0,03 [-0,22; 0,16] 0,768
		Tag 29	21	0,00 (0,000)	-0,78 (0,071)	26	0,04 (0,196)	-0,72 (0,068)	-0,05 [-0,25; 0,14] 0,578
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,09; 0,02] 0,203
Verstopfte Nase									
Abstammung (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	184	0,84 (0,919)	-	176	0,62 (0,819)	-	-
		Tag 3	236	0,57 (0,793)	-0,17 (0,043)	227	0,52 (0,789)	-0,25 (0,044)	0,09 [-0,03; 0,20] 0,139
		Tag 6	218	0,43 (0,677)	-0,29 (0,044)	210	0,36 (0,650)	-0,40 (0,046)	0,11 [0,00; 0,23] 0,055

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	212	0,18 (0,476)	-0,57 (0,045)	191	0,12 (0,372)	-0,58 (0,048)	0,01 [-0,11; 0,13] 0,920
		Tag 29	160	0,09 (0,325)	-0,65 (0,047)	145	0,10 (0,386)	-0,65 (0,050)	0,00 [-0,12; 0,13] 0,991
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,03; 0,06] 0,523
	Schwarze oder Afro- amerikaner:innen	Baseline	12	0,58 (0,900)	-	19	1,37 (0,955)	-	-
		Tag 3	13	0,77 (0,725)	-0,21 (0,234)	17	0,71 (0,772)	-0,25 (0,199)	0,04 [-0,49; 0,57] 0,882
		Tag 6	12	0,83 (1,030)	0,05 (0,233)	15	0,73 (0,799)	-0,30 (0,202)	0,35 [-0,18; 0,89] 0,197
		Tag 15	10	0,40 (0,699)	-0,24 (0,247)	13	0,08 (0,277)	-0,92 (0,208)	0,68 [0,12; 1,25] 0,019 SMD [95%-KI]: 0,73 [0,12; 1,34]
		Tag 29	8	0,13 (0,354)	-0,47 (0,261)	9	0,22 (0,667)	-0,82 (0,223)	0,34 [-0,27; 0,96] 0,274

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29						0,42 [0,16; 0,68] 0,002 SMD [95%-KI]: 0,45 [0,19; 0,71]	
	Indianer:innen oder Alaska-Ur- einwohner:innen	Baseline	89	0,67 (0,780)	-	110	0,84 (0,852)	-	-
		Tag 3	86	0,41 (0,639)	-0,37 (0,050)	104	0,44 (0,620)	-0,39 (0,045)	0,02 [-0,11; 0,15] 0,796
		Tag 6	77	0,25 (0,491)	-0,56 (0,051)	84	0,38 (0,657)	-0,44 (0,048)	-0,13 [-0,26; 0,01] 0,067
		Tag 15	61	0,05 (0,218)	-0,75 (0,057)	76	0,16 (0,463)	-0,66 (0,051)	-0,09 [-0,24; 0,06] 0,245
		Tag 29	68	0,03 (0,170)	-0,69 (0,054)	79	0,04 (0,192)	-0,74 (0,049)	0,05 [-0,09; 0,19] 0,513
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,05 [-0,10; 0,00] 0,031 SMD [95%-KI]: -0,06 [-0,12; -0,01]
	Asiat:innen	Baseline	9	0,56 (0,726)	-	8	0,13 (0,354)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	10	0,30 (0,483)	-0,15 (0,111)	8	0,00 (0,000)	-0,33 (0,115)	0,18 [-0,14; 0,49] 0,267
		Tag 6	9	0,11 (0,333)	-0,25 (0,115)	8	0,13 (0,354)	-0,21 (0,120)	-0,04 [-0,37; 0,29] 0,808
		Tag 15	8	0,00 (0,000)	-0,37 (0,121)	5	0,20 (0,447)	-0,18 (0,135)	-0,19 [-0,54; 0,17] 0,305
		Tag 29	6	0,00 (0,000)	-0,45 (0,137)	6	0,17 (0,408)	-0,17 (0,126)	-0,28 [-0,65; 0,08] 0,131
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,14 [-0,26; -0,01] 0,031 SMD [95%-KI]: -0,23 [-0,42; -0,05]
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Baseline	15	0,67 (0,816)	-	12	0,75 (0,866)	-	-
		Tag 3	18	0,72 (0,752)	-0,12 (0,143)	19	0,68 (0,885)	-0,14 (0,160)	0,03 [-0,39; 0,44] 0,903
		Tag 6	17	0,59 (0,870)	-0,25 (0,142)	16	0,63 (0,957)	-0,33 (0,158)	0,08 [-0,33; 0,49] 0,702

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	14	0,29 (0,469)	-0,40 (0,155)	15	0,27 (0,594)	-0,66 (0,162)	0,26 [-0,17; 0,69] 0,236
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-0,67 (0,176)	6	0,00 (0,000)	-0,83 (0,192)	0,16 [-0,35; 0,66] 0,537
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,07 [-0,08; 0,21] 0,362
Region (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	US	Baseline	44	1,16 (0,939)	-	23	1,61 (0,941)	-	-
		Tag 3	56	0,91 (0,880)	-0,40 (0,130)	31	1,10 (0,978)	-0,34 (0,179)	-0,05 [-0,44; 0,34] 0,795
		Tag 6	46	0,78 (0,814)	-0,44 (0,134)	30	0,97 (0,890)	-0,36 (0,182)	-0,09 [-0,49; 0,32] 0,675
		Tag 15	43	0,33 (0,606)	-0,89 (0,137)	23	0,30 (0,635)	-1,25 (0,194)	0,35 [-0,08; 0,78] 0,106
		Tag 29	39	0,05 (0,320)	-1,16 (0,140)	19	0,32 (0,671)	-1,29 (0,191)	0,14 [-0,29; 0,56] 0,530
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	Europa	Baseline	105	0,58 (0,875)	-	114	0,36 (0,640)	-	-
		Tag 3	151	0,37 (0,689)	-0,11 (0,044)	156	0,38 (0,686)	-0,15 (0,042)	0,04 [-0,08; 0,15] 0,547
		Tag 6	142	0,27 (0,558)	-0,21 (0,044)	145	0,26 (0,565)	-0,23 (0,044)	0,03 [-0,09; 0,14] 0,652
		Tag 15	144	0,12 (0,401)	-0,38 (0,045)	137	0,07 (0,277)	-0,36 (0,045)	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,811
		Tag 29	103	0,08 (0,303)	-0,38 (0,047)	108	0,07 (0,327)	-0,39 (0,046)	0,01 [-0,12; 0,13] 0,935
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,06; 0,03] 0,484
	Andere	Baseline	160	0,78 (0,814)	-	188	0,85 (0,848)	-	-
		Tag 3	156	0,57 (0,710)	-0,29 (0,044)	188	0,51 (0,705)	-0,38 (0,040)	0,09 [-0,02; 0,20] 0,122
		Tag 6	145	0,41 (0,672)	-0,47 (0,044)	158	0,39 (0,666)	-0,50 (0,042)	0,04 [-0,08; 0,15] 0,544
		Tag 15	118	0,16 (0,413)	-0,70 (0,048)	140	0,18 (0,453)	-0,70 (0,045)	0,00 [-0,12; 0,12] 0,995

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	108	0,06 (0,247)	-0,73 (0,048)	118	0,06 (0,271)	-0,77 (0,045)	0,04 [-0,08; 0,17] 0,495
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,02; 0,07] 0,299
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤5 Tage	Baseline	180	0,74 (0,872)	-	185	0,75 (0,844)	-	-
		Tag 3	230	0,59 (0,781)	-0,18 (0,042)	227	0,56 (0,775)	-0,23 (0,042)	0,05 [-0,06; 0,16] 0,358
		Tag 6	204	0,39 (0,645)	-0,33 (0,043)	202	0,47 (0,720)	-0,31 (0,043)	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,804
		Tag 15	199	0,15 (0,423)	-0,60 (0,044)	185	0,17 (0,429)	-0,57 (0,045)	-0,03 [-0,15; 0,09] 0,570
		Tag 29	156	0,04 (0,237)	-0,64 (0,046)	146	0,10 (0,385)	-0,63 (0,046)	0,00 [-0,13; 0,12] 0,951
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
	>5 Tage	Baseline	129	0,80 (0,869)	-	140	0,71 (0,869)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	133	0,46 (0,691)	-0,27 (0,048)	148	0,41 (0,689)	-0,38 (0,046)	0,11 [-0,01; 0,23] 0,072
		Tag 6	129	0,42 (0,704)	-0,37 (0,049)	131	0,27 (0,579)	-0,52 (0,048)	0,15 [0,02; 0,27] 0,021 SMD [95%-KI]: 0,17 [0,03; 0,32]
		Tag 15	106	0,19 (0,480)	-0,56 (0,052)	115	0,09 (0,364)	-0,69 (0,051)	0,13 [-0,01; 0,26] 0,066
		Tag 29	94	0,11 (0,343)	-0,65 (0,052)	99	0,06 (0,279)	-0,73 (0,051)	0,09 [-0,05; 0,22] 0,213
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [0,04; 0,13] 0,001 SMD [95%-KI]: 0,10 [0,04; 0,15]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤3 Tage	Baseline	66	0,71 (0,855)	-	66	0,77 (0,800)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	81	0,68 (0,849)	-0,04 (0,073)	76	0,57 (0,838)	-0,28 (0,073)	0,24 [0,04; 0,43] 0,017 SMD [95%-KI]: 0,29 [0,05; 0,52]
		Tag 6	70	0,39 (0,687)	-0,34 (0,074)	72	0,50 (0,692)	-0,28 (0,075)	-0,05 [-0,25; 0,15] 0,604
		Tag 15	71	0,14 (0,389)	-0,61 (0,076)	63	0,21 (0,446)	-0,56 (0,080)	-0,04 [-0,26; 0,17] 0,679
		Tag 29	54	0,02 (0,136)	-0,68 (0,080)	45	0,16 (0,475)	-0,66 (0,083)	-0,03 [-0,25; 0,19] 0,807
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,14; 0,02] 0,141
		Baseline	243	0,78 (0,875)	-	259	0,72 (0,868)	-	-
	>3 Tage	Tag 3	282	0,50 (0,717)	-0,26 (0,035)	299	0,49 (0,721)	-0,30 (0,034)	0,04 [-0,05; 0,13] 0,423
		Tag 6	263	0,40 (0,663)	-0,34 (0,036)	261	0,36 (0,668)	-0,42 (0,036)	0,08 [-0,01; 0,18] 0,087

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	234	0,17 (0,459)	-0,58 (0,038)	237	0,12 (0,394)	-0,63 (0,037)	0,05 [-0,05; 0,15] 0,301
		Tag 29	196	0,08 (0,310)	-0,62 (0,038)	200	0,07 (0,309)	-0,68 (0,038)	0,05 [-0,05; 0,15] 0,301
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,05 [0,01; 0,08] 0,012 SMD [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,09]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
		Baseline	66	0,71 (0,855)	-	66	0,77 (0,800)	-	-
		Tag 3	81	0,68 (0,849)	-0,04 (0,073)	76	0,57 (0,838)	-0,28 (0,073)	0,24 [0,04; 0,43] 0,017 SMD [95%-KI]: 0,29 [0,05; 0,52]
		Tag 6	70	0,39 (0,687)	-0,34 (0,074)	72	0,50 (0,692)	-0,28 (0,075)	-0,05 [-0,25; 0,15] 0,604
		Tag 15	71	0,14 (0,389)	-0,61 (0,076)	63	0,21 (0,446)	-0,56 (0,080)	-0,04 [-0,26; 0,17] 0,679
TACKLE	<25%								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	54	0,02 (0,136)	-0,68 (0,080)	45	0,16 (0,475)	-0,66 (0,083)	-0,03 [-0,25; 0,19] 0,807
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,14; 0,02] 0,141
		Baseline	60	0,72 (0,846)	-	56	0,70 (0,784)	-	-
	25-50%	Tag 3	77	0,60 (0,748)	-0,17 (0,069)	69	0,58 (0,715)	-0,18 (0,071)	0,01 [-0,17; 0,19] 0,902
		Tag 6	72	0,42 (0,599)	-0,25 (0,070)	58	0,40 (0,647)	-0,33 (0,074)	0,08 [-0,11; 0,27] 0,423
		Tag 15	68	0,16 (0,444)	-0,53 (0,072)	54	0,09 (0,293)	-0,63 (0,077)	0,10 [-0,10; 0,29] 0,338
		Tag 29	48	0,06 (0,320)	-0,57 (0,077)	50	0,08 (0,340)	-0,63 (0,076)	0,06 [-0,14; 0,26] 0,555
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [0,00; 0,15] 0,047 SMD [95%-KI]: 0,09 [0,00; 0,18]
		50-75%	Baseline	54	0,81 (0,933)	-	63	0,76 (0,946)	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	72	0,47 (0,731)	-0,34 (0,078)	82	0,55 (0,772)	-0,23 (0,072)	-0,11 [-0,31; 0,09] 0,291
		Tag 6	62	0,35 (0,655)	-0,38 (0,079)	72	0,49 (0,805)	-0,33 (0,076)	-0,05 [-0,26; 0,16] 0,631
		Tag 15	60	0,15 (0,444)	-0,65 (0,083)	68	0,19 (0,496)	-0,52 (0,077)	-0,13 [-0,34; 0,09] 0,248
		Tag 29	54	0,06 (0,231)	-0,64 (0,081)	51	0,08 (0,337)	-0,60 (0,080)	-0,03 [-0,25; 0,18] 0,758
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,06 [-0,14; 0,02] 0,112
		Baseline	129	0,80 (0,869)	-	140	0,71 (0,869)	-	-
	≥75%	Tag 3	133	0,46 (0,691)	-0,27 (0,048)	148	0,41 (0,689)	-0,38 (0,046)	0,11 [-0,01; 0,23] 0,072
		Tag 6	129	0,42 (0,704)	-0,37 (0,049)	131	0,27 (0,579)	-0,52 (0,048)	0,15 [0,02; 0,27] 0,021 SMD [95%-KI]: 0,17 [0,03; 0,32]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	106	0,19 (0,480)	-0,56 (0,052)	115	0,09 (0,364)	-0,69 (0,051)	0,13 [-0,01; 0,26] 0,066
		Tag 29	94	0,11 (0,343)	-0,65 (0,052)	99	0,06 (0,279)	-0,73 (0,051)	0,09 [-0,05; 0,22] 0,213
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [0,04; 0,13] 0,001 SMD [95%-KI]: 0,10 [0,04; 0,15]
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,54 (0,650)	-	38	0,55 (0,860)	-	-
		Tag 3	39	0,38 (0,544)	-0,21 (0,061)	39	0,38 (0,673)	-0,21 (0,059)	0,01 [-0,16; 0,17] 0,937
		Tag 6	37	0,19 (0,397)	-0,38 (0,061)	37	0,41 (0,725)	-0,21 (0,061)	-0,17 [-0,33; 0,00] 0,054
		Tag 15	34	0,00 (0,000)	-0,59 (0,065)	30	0,07 (0,254)	-0,49 (0,066)	-0,10 [-0,28; 0,09] 0,303
		Tag 29	28	0,07 (0,262)	-0,55 (0,066)	27	0,07 (0,267)	-0,42 (0,067)	-0,13 [-0,31; 0,06] 0,173

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,14; -0,02] 0,013 SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,18; -0,02]
	Hoch	Baseline	272	0,80 (0,893)	-	287	0,75 (0,852)	-	-
		Tag 3	324	0,56 (0,771)	-0,19 (0,033)	336	0,52 (0,753)	-0,28 (0,033)	0,09 [-0,01; 0,18] 0,064
		Tag 6	296	0,43 (0,690)	-0,31 (0,034)	296	0,39 (0,669)	-0,40 (0,034)	0,08 [-0,01; 0,18] 0,084
		Tag 15	271	0,18 (0,467)	-0,56 (0,036)	270	0,14 (0,420)	-0,60 (0,036)	0,05 [-0,05; 0,15] 0,366
		Tag 29	222	0,07 (0,285)	-0,62 (0,037)	218	0,09 (0,355)	-0,68 (0,036)	0,05 [-0,05; 0,16] 0,294
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [0,00; 0,07] 0,073
Laufende Nase									
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,003)									
TACKLE	<65 Jahre	Baseline	282	0,62 (0,792)	-	283	0,67 (0,760)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	323	0,42 (0,665)	-0,21 (0,028)	333	0,40 (0,625)	-0,28 (0,028)	0,07 [-0,01; 0,15] 0,081
		Tag 6	295	0,29 (0,574)	-0,38 (0,029)	299	0,31 (0,597)	-0,36 (0,029)	-0,02 [-0,10; 0,06] 0,574
		Tag 15	268	0,15 (0,418)	-0,50 (0,030)	267	0,14 (0,400)	-0,51 (0,030)	0,01 [-0,07; 0,09] 0,826
		Tag 29	227	0,09 (0,341)	-0,54 (0,031)	217	0,11 (0,364)	-0,54 (0,031)	0,00 [-0,09; 0,08] 0,958
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,03; 0,03] 0,910
	≥65 Jahre	Baseline	26	0,65 (0,689)	-	42	0,26 (0,627)	-	-
		Tag 3	40	0,55 (0,815)	0,07 (0,081)	42	0,14 (0,354)	-0,30 (0,065)	0,36 [0,16; 0,57] <0,001
		Tag 6	38	0,37 (0,489)	-0,09 (0,081)	34	0,12 (0,327)	-0,32 (0,070)	0,23 [0,02; 0,44] 0,029 SMD [95%-KI]: 0,36 [0,04; 0,68]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	37	0,19 (0,397)	-0,23 (0,085)	33	0,03 (0,174)	-0,41 (0,073)	0,18 [-0,04; 0,40] 0,114
		Tag 29	23	0,09 (0,288)	-0,39 (0,090)	28	0,07 (0,262)	-0,38 (0,075)	-0,01 [-0,24; 0,22] 0,916
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,13 [0,05; 0,20] 0,002 SMD [95%-KI]: 0,19 [0,08; 0,31]
Alter II (Interaktions-p-Wert: 0,002)									
		Baseline	296	0,64 (0,786)	-	315	0,63 (0,757)	-	-
		Tag 3	350	0,44 (0,686)	-0,19 (0,027)	368	0,38 (0,609)	-0,28 (0,026)	0,09 [0,02; 0,17] 0,012 SMD [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,22]
		Tag 6	321	0,30 (0,567)	-0,36 (0,027)	329	0,29 (0,578)	-0,36 (0,027)	0,00 [-0,08; 0,07] 0,940
		Tag 15	293	0,15 (0,411)	-0,49 (0,029)	297	0,13 (0,385)	-0,50 (0,028)	0,01 [-0,07; 0,09] 0,796
TACKLE	<75 Jahre								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	238	0,08 (0,333)	-0,54 (0,030)	241	0,10 (0,356)	-0,53 (0,029)	-0,01 [-0,09; 0,07] 0,868
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,03; 0,03] 0,823
		Baseline	12	0,33 (0,651)	-	10	0,30 (0,675)	-	-
	≥75 Jahre	Tag 3	13	0,31 (0,630)	-0,09 (0,152)	7	0,14 (0,378)	-0,35 (0,178)	0,26 [-0,20; 0,71] 0,276
		Tag 6	12	0,42 (0,515)	-0,11 (0,150)	4	0,50 (0,577)	-0,18 (0,214)	0,07 [-0,44; 0,59] 0,783
		Tag 15	12	0,33 (0,492)	-0,05 (0,163)	3	0,00 (0,000)	-0,53 (0,253)	0,48 [-0,11; 1,07] 0,112
		Tag 29	12	0,17 (0,389)	-0,34 (0,152)	4	0,00 (0,000)	-0,46 (0,212)	0,12 [-0,39; 0,64] 0,633
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,22 [0,00; 0,44] 0,049 SMD [95%-KI]: 0,34 [0,03; 0,65]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Abstammung (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	Kaukasier:innen	Baseline	183	0,63 (0,793)	-	176	0,49 (0,709)	-	-
		Tag 3	236	0,50 (0,735)	-0,06 (0,038)	227	0,34 (0,606)	-0,27 (0,039)	0,21 [0,11; 0,31] <0,001
		Tag 6	218	0,35 (0,614)	-0,26 (0,039)	210	0,23 (0,506)	-0,37 (0,040)	0,11 [0,01; 0,21] 0,040 SMD [95%-KI]: 0,14 [0,01; 0,28]
		Tag 15	212	0,17 (0,431)	-0,43 (0,040)	191	0,14 (0,387)	-0,44 (0,042)	0,00 [-0,10; 0,11] 0,931
		Tag 29	160	0,10 (0,375)	-0,51 (0,041)	145	0,10 (0,360)	-0,48 (0,043)	-0,03 [-0,13; 0,08] 0,651
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [-0,01; 0,07] 0,170
		Baseline	12	0,75 (0,965)	-	19	1,21 (0,787)	-	-
	Tag 3	13	0,38 (0,650)	-0,82 (0,180)	17	0,35 (0,606)	-0,68 (0,150)	-0,14 [-0,55; 0,27] 0,497	
	Schwarze oder Afro- amerikaner:innen								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	12	0,33 (0,651)	-0,60 (0,179)	15	0,67 (0,976)	-0,38 (0,153)	-0,22 [-0,63; 0,19] 0,294
		Tag 15	10	0,40 (0,699)	-0,55 (0,191)	13	0,08 (0,277)	-0,92 (0,158)	0,37 [-0,07; 0,81] 0,099
		Tag 29	8	0,25 (0,463)	-0,53 (0,203)	9	0,44 (0,726)	-0,67 (0,172)	0,14 [-0,35; 0,62] 0,579
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,12 [-0,06; 0,30] 0,191
		Baseline	89	0,64 (0,772)	-	110	0,70 (0,785)	-	-
	Indianer:innen oder Alaska-Ur- einwohner:innen	Tag 3	86	0,28 (0,546)	-0,43 (0,045)	104	0,38 (0,580)	-0,37 (0,041)	-0,07 [-0,18; 0,05] 0,271
		Tag 6	77	0,17 (0,410)	-0,60 (0,047)	84	0,32 (0,584)	-0,44 (0,044)	-0,17 [-0,29; -0,04] 0,008 SMD [95%-KI]: -0,21 [-0,37; -0,06]
		Tag 15	61	0,10 (0,300)	-0,66 (0,052)	76	0,12 (0,364)	-0,62 (0,047)	-0,04 [-0,18; 0,09] 0,525

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	68	0,04 (0,207)	-0,67 (0,049)	79	0,09 (0,286)	-0,64 (0,044)	-0,03 [-0,16; 0,10] 0,654
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,07 [-0,11; -0,02] 0,002 SMD [95%-KI]: -0,09 [-0,14; -0,03]
	Asiat:innen	Baseline	9	0,44 (0,527)	-	8	0,63 (0,916)	-	-
		Tag 3	10	0,50 (0,707)	-0,04 (0,140)	8	0,88 (0,835)	0,34 (0,146)	-0,38 [-0,78; 0,01] 0,059
		Tag 6	9	0,22 (0,441)	-0,25 (0,147)	8	0,38 (0,518)	-0,18 (0,154)	-0,07 [-0,49; 0,35] 0,743
		Tag 15	8	0,25 (0,463)	-0,34 (0,156)	5	0,20 (0,447)	-0,36 (0,179)	0,02 [-0,45; 0,48] 0,947
		Tag 29	6	0,00 (0,000)	-0,41 (0,181)	6	0,00 (0,000)	-0,60 (0,165)	0,19 [-0,29; 0,68] 0,428
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
		Baseline	15	0,47 (0,743)	-	12	0,67 (0,492)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
	U- reinwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Tag 3	18	0,33 (0,485)	-0,25 (0,105)	19	0,47 (0,612)	-0,14 (0,119)	-0,11 [-0,42; 0,19] 0,475
		Tag 6	17	0,24 (0,437)	-0,33 (0,105)	16	0,50 (0,816)	-0,17 (0,117)	-0,16 [-0,46; 0,14] 0,298
		Tag 15	14	0,07 (0,267)	-0,47 (0,114)	15	0,13 (0,516)	-0,53 (0,120)	0,07 [-0,25; 0,39] 0,685
		Tag 29	8	0,13 (0,354)	-0,48 (0,126)	6	0,00 (0,000)	-0,45 (0,138)	-0,04 [-0,40; 0,32] 0,843
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,15; 0,10] 0,649
Region (Interaktions-p-Wert: 0,016)									
TACKLE	US	Baseline	44	0,73 (0,872)	-	23	0,91 (0,848)	-	-
		Tag 3	56	0,79 (0,825)	-0,07 (0,092)	31	0,52 (0,677)	-0,52 (0,127)	0,44 [0,16; 0,72] 0,002 SMD [95%-KI]: 0,51 [0,19; 0,84]
		Tag 6	46	0,33 (0,598)	-0,53 (0,095)	30	0,60 (0,770)	-0,42 (0,129)	-0,11 [-0,39; 0,18] 0,471

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	43	0,23 (0,571)	-0,56 (0,098)	23	0,26 (0,619)	-0,66 (0,138)	0,10 [-0,21; 0,41] 0,518
		Tag 29	39	0,03 (0,160)	-0,69 (0,099)	19	0,26 (0,733)	-0,81 (0,136)	0,12 [-0,18; 0,43] 0,437
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,09 [-0,02; 0,20] 0,116
		Baseline	104	0,53 (0,763)	-	114	0,41 (0,649)	-	-
	Europa	Tag 3	151	0,40 (0,674)	-0,03 (0,044)	156	0,29 (0,559)	-0,20 (0,042)	0,17 [0,05; 0,28] 0,004 SMD [95%-KI]: 0,23 [0,07; 0,40]
		Tag 6	142	0,30 (0,583)	-0,19 (0,044)	145	0,17 (0,441)	-0,30 (0,043)	0,11 [0,00; 0,23] 0,060
		Tag 15	144	0,15 (0,373)	-0,31 (0,045)	137	0,08 (0,273)	-0,37 (0,045)	0,06 [-0,06; 0,18] 0,331
		Tag 29	103	0,12 (0,427)	-0,38 (0,047)	108	0,07 (0,263)	-0,38 (0,046)	0,00 [-0,12; 0,13] 0,963

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,05 [0,00; 0,09] 0,041 SMD [95%-KI]: 0,07 [0,00; 0,13]
	Andere	Baseline	160	0,66 (0,768)	-	188	0,70 (0,778)	-	-
		Tag 3	156	0,34 (0,596)	-0,38 (0,039)	188	0,41 (0,627)	-0,36 (0,036)	-0,02 [-0,12; 0,08] 0,645
		Tag 6	145	0,29 (0,539)	-0,49 (0,039)	158	0,35 (0,617)	-0,44 (0,037)	-0,05 [-0,15; 0,05] 0,351
		Tag 15	118	0,14 (0,398)	-0,64 (0,043)	140	0,16 (0,420)	-0,61 (0,040)	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,642
		Tag 29	108	0,08 (0,278)	-0,66 (0,043)	118	0,10 (0,330)	-0,64 (0,040)	-0,02 [-0,13; 0,09] 0,769
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: 0,003)									
TACKLE	≤3 Tage	Baseline	66	0,70 (0,764)	-	66	0,65 (0,734)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	81	0,51 (0,777)	-0,13 (0,063)	76	0,37 (0,608)	-0,32 (0,063)	0,20 [0,03; 0,36] 0,024 SMD [95%-KI]: 0,26 [0,03; 0,49]
		Tag 6	70	0,31 (0,553)	-0,42 (0,064)	72	0,44 (0,710)	-0,20 (0,065)	-0,22 [-0,40; -0,05] 0,012 SMD [95%-KI]: -0,30 [-0,53; -0,07]
		Tag 15	71	0,07 (0,258)	-0,61 (0,066)	63	0,19 (0,470)	-0,48 (0,070)	-0,13 [-0,31; 0,06] 0,171
		Tag 29	54	0,09 (0,351)	-0,64 (0,070)	45	0,13 (0,405)	-0,53 (0,072)	-0,11 [-0,30; 0,09] 0,277
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,14; -0,01] 0,020 SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,19; -0,02]
	>3 Tage	Baseline	242	0,61 (0,788)	-	259	0,61 (0,762)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	282	0,41 (0,654)	-0,23 (0,031)	299	0,37 (0,607)	-0,30 (0,030)	0,07 [-0,01; 0,15] 0,086
		Tag 6	263	0,30 (0,569)	-0,37 (0,031)	261	0,25 (0,529)	-0,43 (0,031)	0,06 [-0,02; 0,14] 0,150
		Tag 15	234	0,18 (0,450)	-0,47 (0,033)	237	0,11 (0,356)	-0,53 (0,033)	0,06 [-0,02; 0,15] 0,158
		Tag 29	196	0,09 (0,332)	-0,53 (0,033)	200	0,10 (0,341)	-0,56 (0,033)	0,02 [-0,06; 0,11] 0,579
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,03 [0,00; 0,06] 0,049 SMD [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,08]
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: 0,021)									
		Baseline	66	0,70 (0,764)	-	66	0,65 (0,734)	-	-
TACKLE	<25%	Tag 3	81	0,51 (0,777)	-0,13 (0,063)	76	0,37 (0,608)	-0,32 (0,063)	0,20 [0,03; 0,36] 0,024 SMD [95%-KI]: 0,26 [0,03; 0,49]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	70	0,31 (0,553)	-0,42 (0,064)	72	0,44 (0,710)	-0,20 (0,065)	-0,22 [-0,40; -0,05] 0,012 SMD [95%-KI]: -0,30 [-0,53; -0,07]
		Tag 15	71	0,07 (0,258)	-0,61 (0,066)	63	0,19 (0,470)	-0,48 (0,070)	-0,13 [-0,31; 0,06] 0,171
		Tag 29	54	0,09 (0,351)	-0,64 (0,070)	45	0,13 (0,405)	-0,53 (0,072)	-0,11 [-0,30; 0,09] 0,277
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,14; -0,01] 0,020 SMD [95%-KI]: -0,10 [-0,19; -0,02]
		Baseline	59	0,66 (0,801)	-	56	0,75 (0,769)	-	-
	25-50%	Tag 3	77	0,52 (0,700)	-0,21 (0,066)	69	0,39 (0,623)	-0,39 (0,067)	0,18 [0,01; 0,36] 0,037 SMD [95%-KI]: 0,23 [0,01; 0,46]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	72	0,28 (0,510)	-0,44 (0,067)	58	0,26 (0,548)	-0,44 (0,070)	-0,01 [-0,19; 0,17] 0,935
		Tag 15	68	0,21 (0,442)	-0,51 (0,068)	54	0,09 (0,351)	-0,63 (0,073)	0,13 [-0,06; 0,31] 0,179
		Tag 29	48	0,08 (0,279)	-0,54 (0,073)	50	0,12 (0,328)	-0,61 (0,072)	0,07 [-0,12; 0,26] 0,481
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,06 [-0,01; 0,13] 0,097
		Baseline	54	0,57 (0,716)	-	63	0,59 (0,775)	-	-
	50-75%	Tag 3	72	0,33 (0,605)	-0,29 (0,062)	82	0,39 (0,643)	-0,23 (0,058)	-0,06 [-0,22; 0,10] 0,445
		Tag 6	62	0,29 (0,637)	-0,36 (0,063)	72	0,31 (0,573)	-0,43 (0,061)	0,06 [-0,10; 0,23] 0,456
		Tag 15	60	0,17 (0,418)	-0,49 (0,067)	68	0,15 (0,396)	-0,44 (0,062)	-0,05 [-0,22; 0,13] 0,597
		Tag 29	54	0,13 (0,478)	-0,50 (0,065)	51	0,02 (0,140)	-0,60 (0,064)	0,10 [-0,07; 0,27] 0,266

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,07; 0,06] 0,952
	≥75%	Baseline	129	0,60 (0,815)	-	140	0,56 (0,752)	-	-
		Tag 3	133	0,39 (0,649)	-0,21 (0,043)	148	0,35 (0,582)	-0,29 (0,041)	0,08 [-0,03; 0,19] 0,158
		Tag 6	129	0,31 (0,570)	-0,33 (0,043)	131	0,21 (0,496)	-0,42 (0,042)	0,09 [-0,02; 0,20] 0,115
		Tag 15	106	0,18 (0,474)	-0,45 (0,046)	115	0,10 (0,334)	-0,53 (0,045)	0,08 [-0,04; 0,20] 0,171
		Tag 29	94	0,06 (0,246)	-0,54 (0,046)	99	0,12 (0,411)	-0,51 (0,045)	-0,03 [-0,15; 0,09] 0,600
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: 0,002)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,54 (0,691)	-	38	0,68 (0,775)	-	-
		Tag 3	39	0,21 (0,409)	-0,43 (0,061)	39	0,38 (0,590)	-0,29 (0,060)	-0,13 [-0,30; 0,03] 0,118

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	37	0,19 (0,397)	-0,45 (0,061)	37	0,30 (0,571)	-0,38 (0,062)	-0,07 [-0,24; 0,10] 0,426
		Tag 15	34	0,06 (0,239)	-0,60 (0,066)	30	0,10 (0,305)	-0,59 (0,067)	-0,01 [-0,20; 0,17] 0,893
		Tag 29	28	0,11 (0,315)	-0,57 (0,067)	27	0,19 (0,396)	-0,46 (0,068)	-0,11 [-0,30; 0,08] 0,250
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,09; 0,03] 0,343
	Hoch	Baseline	271	0,64 (0,795)	-	287	0,61 (0,754)	-	-
		Tag 3	324	0,46 (0,705)	-0,15 (0,029)	336	0,37 (0,609)	-0,28 (0,028)	0,13 [0,05; 0,21] 0,001 SMD [95%-KI]: 0,17 [0,07; 0,27]
		Tag 6	296	0,31 (0,582)	-0,34 (0,029)	296	0,29 (0,579)	-0,35 (0,029)	0,01 [-0,07; 0,09] 0,843
		Tag 15	271	0,17 (0,431)	-0,46 (0,031)	270	0,13 (0,391)	-0,49 (0,031)	0,03 [-0,06; 0,11] 0,526

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	222	0,09 (0,339)	-0,53 (0,032)	218	0,09 (0,347)	-0,54 (0,031)	0,01 [-0,08; 0,10] 0,807
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,02; 0,05] 0,355
Ausgangswert von Zink (Interaktions-p-Wert: 0,020)									
TACKLE	<100 ug/dL	Baseline	229	0,62 (0,761)	-	238	0,62 (0,758)	-	-
		Tag 3	274	0,43 (0,677)	-0,20 (0,032)	271	0,38 (0,601)	-0,29 (0,032)	0,09 [0,00; 0,17] 0,042 SMD [95%-KI]: 0,12 [0,00; 0,23]
		Tag 6	253	0,32 (0,589)	-0,35 (0,033)	234	0,26 (0,543)	-0,40 (0,033)	0,04 [-0,04; 0,13] 0,316
		Tag 15	233	0,15 (0,393)	-0,51 (0,034)	214	0,12 (0,336)	-0,54 (0,035)	0,03 [-0,06; 0,12] 0,524
		Tag 29	190	0,09 (0,359)	-0,55 (0,035)	176	0,11 (0,378)	-0,55 (0,035)	0,00 [-0,09; 0,09] 0,987

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,02; 0,05] 0,297
	≥100 ug/dL	Baseline	27	0,26 (0,526)	-	26	0,77 (0,652)	-	-
		Tag 3	29	0,28 (0,591)	-0,38 (0,062)	33	0,33 (0,479)	-0,30 (0,062)	-0,08 [-0,26; 0,09] 0,353
		Tag 6	25	0,16 (0,374)	-0,41 (0,064)	30	0,40 (0,621)	-0,22 (0,065)	-0,19 [-0,37; -0,01] 0,043 SMD [95%-KI]: -0,32 [-0,62; -0,01]
		Tag 15	23	0,09 (0,288)	-0,50 (0,070)	30	0,13 (0,346)	-0,46 (0,066)	-0,04 [-0,23; 0,15] 0,675
		Tag 29	21	0,05 (0,218)	-0,52 (0,068)	26	0,12 (0,326)	-0,42 (0,066)	-0,10 [-0,29; 0,08] 0,273
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,08 [-0,15; -0,01] 0,030 SMD [95%-KI]: -0,14 [-0,26; -0,02]

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
Übelkeit									
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: 0,004)									
TACKLE	Männlich	Baseline	140	0,35 (0,748)	-	156	0,24 (0,522)	-	-
		Tag 3	171	0,28 (0,662)	0,00 (0,030)	190	0,24 (0,586)	-0,08 (0,029)	0,09 [0,01; 0,16] 0,030 SMD [95%-KI]: 0,13 [0,01; 0,25]
		Tag 6	155	0,13 (0,480)	-0,18 (0,031)	170	0,19 (0,522)	-0,13 (0,030)	-0,05 [-0,13; 0,03] 0,246
		Tag 15	143	0,03 (0,301)	-0,31 (0,032)	151	0,03 (0,198)	-0,29 (0,032)	-0,02 [-0,10; 0,07] 0,680
		Tag 29	110	0,01 (0,095)	-0,28 (0,034)	115	0,00 (0,000)	-0,32 (0,033)	0,03 [-0,05; 0,12] 0,440
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,05; 0,01] 0,139
		Baseline	169	0,51 (0,795)	-	169	0,54 (0,794)	-	-
	Weiblich	Tag 3	192	0,35 (0,730)	-0,15 (0,036)	185	0,30 (0,664)	-0,23 (0,036)	0,08 [-0,02; 0,18] 0,100

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	178	0,22 (0,534)	-0,27 (0,037)	163	0,29 (0,673)	-0,26 (0,038)	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,801
		Tag 15	162	0,06 (0,329)	-0,44 (0,039)	149	0,07 (0,361)	-0,50 (0,039)	0,06 [-0,05; 0,16] 0,291
		Tag 29	140	0,01 (0,119)	-0,53 (0,039)	130	0,05 (0,313)	-0,49 (0,040)	-0,04 [-0,15; 0,06] 0,434
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,03; 0,04] 0,768
Region (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	US	Baseline	44	0,77 (1,008)	-	23	0,96 (1,022)	-	-
		Tag 3	56	0,55 (0,913)	-0,29 (0,112)	31	0,71 (0,938)	-0,10 (0,154)	-0,19 [-0,52; 0,15] 0,276
		Tag 6	46	0,35 (0,795)	-0,51 (0,115)	30	0,57 (1,006)	-0,33 (0,156)	-0,18 [-0,52; 0,16] 0,293
		Tag 15	43	0,07 (0,457)	-0,78 (0,118)	23	0,39 (0,891)	-0,76 (0,165)	-0,03 [-0,39; 0,33] 0,879
		Tag 29	39	0,00 (0,000)	-0,87 (0,120)	19	0,16 (0,688)	-0,81 (0,163)	-0,06 [-0,42; 0,30] 0,750

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert	
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)		
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,10 [-0,25; 0,05] 0,186	
	Europa	Baseline	105	0,35 (0,734)	-	114	0,29 (0,576)	-	-	
		Tag 3	151	0,21 (0,573)	-0,08 (0,029)	156	0,17 (0,466)	-0,20 (0,028)	0,12 [0,05; 0,20] 0,002 SMD [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,30]	
		Tag 6	142	0,14 (0,423)	-0,18 (0,029)	145	0,16 (0,467)	-0,18 (0,029)	0,00 [-0,08; 0,08] 0,976	
		Tag 15	144	0,01 (0,083)	-0,31 (0,030)	137	0,01 (0,085)	-0,31 (0,030)	0,00 [-0,08; 0,08] 0,993	
		Tag 29	103	0,01 (0,099)	-0,31 (0,032)	108	0,01 (0,096)	-0,30 (0,032)	-0,01 [-0,09; 0,08] 0,899	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29								-0,01 [-0,04; 0,01] 0,426
		Andere	Baseline	160	0,40 (0,711)	-	188	0,39 (0,682)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	156	0,34 (0,705)	-0,05 (0,033)	188	0,29 (0,648)	-0,12 (0,031)	0,07 [-0,01; 0,16] 0,086
		Tag 6	145	0,16 (0,467)	-0,22 (0,034)	158	0,25 (0,594)	-0,18 (0,032)	-0,04 [-0,13; 0,05] 0,341
		Tag 15	118	0,09 (0,413)	-0,34 (0,037)	140	0,03 (0,167)	-0,38 (0,034)	0,04 [-0,05; 0,14] 0,369
		Tag 29	108	0,02 (0,135)	-0,40 (0,037)	118	0,03 (0,158)	-0,40 (0,035)	0,01 [-0,09; 0,10] 0,902
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,03; 0,03] 0,943
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,002)									
		Baseline	180	0,42 (0,769)	-	185	0,39 (0,691)	-	-
		Tag 3	230	0,30 (0,674)	-0,11 (0,031)	227	0,26 (0,617)	-0,14 (0,031)	0,03 [-0,05; 0,12] 0,443
		Tag 6	204	0,14 (0,426)	-0,23 (0,032)	202	0,24 (0,595)	-0,15 (0,032)	-0,08 [-0,17; 0,01] 0,070
		Tag 15	199	0,05 (0,314)	-0,37 (0,033)	185	0,03 (0,253)	-0,38 (0,034)	0,01 [-0,08; 0,10] 0,826
TACKLE	≤5 Tage								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	156	0,01 (0,080)	-0,43 (0,035)	146	0,04 (0,285)	-0,39 (0,035)	-0,04 [-0,13; 0,05] 0,405
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,07; 0,00] 0,031 SMD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; 0,00]
	>5 Tage	Baseline	129	0,47 (0,791)	-	140	0,41 (0,698)	-	-
		Tag 3	133	0,36 (0,742)	-0,03 (0,037)	148	0,28 (0,639)	-0,18 (0,035)	0,15 [0,05; 0,24] 0,002 SMD [95%-KI]: 0,20 [0,07; 0,33]
		Tag 6	129	0,23 (0,619)	-0,22 (0,037)	131	0,23 (0,615)	-0,26 (0,037)	0,04 [-0,06; 0,13] 0,470
		Tag 15	106	0,05 (0,320)	-0,39 (0,040)	115	0,07 (0,343)	-0,41 (0,039)	0,02 [-0,08; 0,13] 0,679
		Tag 29	94	0,02 (0,145)	-0,40 (0,041)	99	0,01 (0,101)	-0,43 (0,039)	0,03 [-0,07; 0,14] 0,565

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,06] 0,222
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	≤3 Tage	Baseline	66	0,30 (0,632)	-	66	0,41 (0,679)	-	-
		Tag 3	81	0,31 (0,736)	-0,01 (0,054)	76	0,30 (0,674)	-0,06 (0,054)	0,05 [-0,10; 0,19] 0,541
		Tag 6	70	0,11 (0,363)	-0,16 (0,056)	72	0,32 (0,646)	-0,03 (0,056)	-0,13 [-0,29; 0,02] 0,083
		Tag 15	71	0,13 (0,505)	-0,24 (0,057)	63	0,03 (0,177)	-0,33 (0,060)	0,09 [-0,07; 0,25] 0,263
		Tag 29	54	0,02 (0,136)	-0,36 (0,061)	45	0,00 (0,000)	-0,42 (0,063)	0,07 [-0,10; 0,23] 0,437
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,06; 0,05] 0,966
	>3 Tage	Baseline	243	0,47 (0,809)	-	259	0,39 (0,698)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	282	0,32 (0,690)	-0,09 (0,027)	299	0,26 (0,613)	-0,18 (0,026)	0,09 [0,02; 0,16] 0,008 SMD [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,21]
		Tag 6	263	0,19 (0,543)	-0,24 (0,027)	261	0,21 (0,588)	-0,24 (0,027)	0,00 [-0,07; 0,07] 0,968
		Tag 15	234	0,03 (0,225)	-0,41 (0,029)	237	0,05 (0,315)	-0,41 (0,028)	0,00 [-0,08; 0,07] 0,910
		Tag 29	196	0,01 (0,101)	-0,43 (0,029)	200	0,04 (0,253)	-0,41 (0,029)	-0,02 [-0,10; 0,05] 0,529
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,04; 0,01] 0,380
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
		Baseline	66	0,30 (0,632)	-	66	0,41 (0,679)	-	-
TACKLE	<25%	Tag 3	81	0,31 (0,736)	-0,01 (0,054)	76	0,30 (0,674)	-0,06 (0,054)	0,05 [-0,10; 0,19] 0,541
		Tag 6	70	0,11 (0,363)	-0,16 (0,056)	72	0,32 (0,646)	-0,03 (0,056)	-0,13 [-0,29; 0,02] 0,083

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	71	0,13 (0,505)	-0,24 (0,057)	63	0,03 (0,177)	-0,33 (0,060)	0,09 [-0,07; 0,25] 0,263
		Tag 29	54	0,02 (0,136)	-0,36 (0,061)	45	0,00 (0,000)	-0,42 (0,063)	0,07 [-0,10; 0,23] 0,437
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,06; 0,05] 0,966
		Baseline	60	0,40 (0,741)	-	56	0,30 (0,601)	-	-
	25-50%	Tag 3	77	0,32 (0,637)	0,04 (0,056)	69	0,22 (0,565)	-0,14 (0,057)	0,18 [0,03; 0,32] 0,020 SMD [95%-KI]: 0,26 [0,04; 0,48]
		Tag 6	72	0,08 (0,325)	-0,23 (0,057)	58	0,14 (0,437)	-0,19 (0,060)	-0,04 [-0,19; 0,11] 0,597
		Tag 15	68	0,00 (0,000)	-0,36 (0,058)	54	0,07 (0,428)	-0,26 (0,063)	-0,10 [-0,26; 0,05] 0,197

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	48	0,00 (0,000)	-0,43 (0,063)	50	0,12 (0,480)	-0,17 (0,062)	-0,25 [-0,42; -0,09] 0,003 SMD [95%-KI]: -0,38 [-0,62; -0,13]
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,09 [-0,15; -0,03] 0,004 SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,21; -0,04]
	50-75%	Baseline	54	0,57 (0,924)	-	63	0,44 (0,778)	-	-
		Tag 3	72	0,25 (0,645)	-0,36 (0,051)	82	0,27 (0,610)	-0,24 (0,047)	-0,12 [-0,25; 0,01] 0,079
		Tag 6	62	0,24 (0,564)	-0,29 (0,052)	72	0,25 (0,645)	-0,26 (0,050)	-0,03 [-0,17; 0,11] 0,699
		Tag 15	60	0,02 (0,129)	-0,52 (0,055)	68	0,00 (0,000)	-0,55 (0,051)	0,03 [-0,11; 0,18] 0,652
		Tag 29	54	0,00 (0,000)	-0,53 (0,054)	51	0,00 (0,000)	-0,58 (0,053)	0,05 [-0,10; 0,19] 0,514

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,06; 0,03] 0,478
	≥75%	Baseline	129	0,47 (0,791)	-	140	0,41 (0,698)	-	-
		Tag 3	133	0,36 (0,742)	-0,03 (0,037)	148	0,28 (0,639)	-0,18 (0,035)	0,15 [0,05; 0,24] 0,002 SMD [95%-KI]: 0,20 [0,07; 0,33]
		Tag 6	129	0,23 (0,619)	-0,22 (0,037)	131	0,23 (0,615)	-0,26 (0,037)	0,04 [-0,06; 0,13] 0,470
		Tag 15	106	0,05 (0,320)	-0,39 (0,040)	115	0,07 (0,343)	-0,41 (0,039)	0,02 [-0,08; 0,13] 0,679
		Tag 29	94	0,02 (0,145)	-0,40 (0,041)	99	0,01 (0,101)	-0,43 (0,039)	0,03 [-0,07; 0,14] 0,565
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [-0,01; 0,06] 0,222
Risikogruppe (Interaktions-p-Wert: 0,006)									
TACKLE	Niedrig	Baseline	37	0,46 (0,767)	-	38	0,21 (0,413)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	39	0,23 (0,583)	-0,17 (0,041)	39	0,10 (0,307)	-0,27 (0,040)	0,10 [-0,01; 0,21] 0,077
		Tag 6	37	0,03 (0,164)	-0,34 (0,041)	37	0,05 (0,229)	-0,29 (0,041)	-0,04 [-0,16; 0,07] 0,439
		Tag 15	34	0,00 (0,000)	-0,36 (0,044)	30	0,00 (0,000)	-0,35 (0,045)	-0,02 [-0,14; 0,11] 0,782
		Tag 29	28	0,00 (0,000)	-0,38 (0,046)	27	0,00 (0,000)	-0,34 (0,047)	-0,04 [-0,17; 0,09] 0,543
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,03; 0,03] 0,960
		Baseline	272	0,43 (0,780)	-	287	0,42 (0,719)	-	-
	Hoch	Tag 3	324	0,33 (0,712)	-0,04 (0,025)	336	0,29 (0,650)	-0,12 (0,025)	0,08 [0,01; 0,15] 0,021 SMD [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,20]
		Tag 6	296	0,20 (0,536)	-0,19 (0,026)	296	0,26 (0,630)	-0,16 (0,026)	-0,02 [-0,10; 0,05] 0,517

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	271	0,06 (0,334)	-0,36 (0,027)	270	0,05 (0,307)	-0,38 (0,027)	0,02 [-0,05; 0,10] 0,551
		Tag 29	222	0,01 (0,116)	-0,40 (0,028)	218	0,03 (0,243)	-0,40 (0,028)	0,00 [-0,08; 0,08] 0,958
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,03; 0,02] 0,534
Ausgangswert von Vitamin D (Interaktions-p-Wert: 0,003)									
		Baseline	199	0,37 (0,732)	-	217	0,37 (0,661)	-	-
		Tag 3	241	0,29 (0,681)	-0,06 (0,030)	248	0,22 (0,550)	-0,15 (0,029)	0,09 [0,01; 0,17] 0,023 SMD [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,24]
		Tag 6	221	0,19 (0,537)	-0,17 (0,030)	216	0,21 (0,571)	-0,16 (0,030)	-0,02 [-0,10; 0,06] 0,694
		Tag 15	206	0,05 (0,345)	-0,32 (0,032)	196	0,04 (0,256)	-0,34 (0,031)	0,02 [-0,06; 0,11] 0,625
		Tag 29	170	0,01 (0,108)	-0,36 (0,032)	171	0,04 (0,273)	-0,35 (0,032)	-0,02 [-0,10; 0,07] 0,713
TACKLE	<30 ng/mL								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert	
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)		
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,04; 0,02] 0,574	
	≥30 ng/mL	Baseline	59	0,54 (0,837)	-	52	0,44 (0,725)	-	-	
		Tag 3	65	0,34 (0,668)	-0,10 (0,045)	69	0,19 (0,430)	-0,29 (0,047)	0,18 [0,06; 0,30] 0,003 SMD [95%-KI]: 0,23 [0,08; 0,39]	
		Tag 6	63	0,14 (0,435)	-0,34 (0,046)	62	0,24 (0,619)	-0,26 (0,050)	-0,08 [-0,21; 0,05] 0,221	
		Tag 15	54	0,02 (0,136)	-0,47 (0,050)	56	0,04 (0,267)	-0,47 (0,053)	0,00 [-0,14; 0,13] 0,946	
		Tag 29	44	0,00 (0,000)	-0,48 (0,052)	38	0,00 (0,000)	-0,47 (0,056)	-0,01 [-0,15; 0,14] 0,938	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29								-0,02 [-0,06; 0,01] 0,224
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,009)										
TACKLE	Positiv	Baseline	43	0,37 (0,757)	-	51	0,41 (0,726)	-	-	

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	47	0,06 (0,247)	-0,29 (0,041)	54	0,09 (0,351)	-0,26 (0,038)	-0,03 [-0,13; 0,08] 0,617
		Tag 6	43	0,02 (0,152)	-0,34 (0,042)	53	0,11 (0,375)	-0,29 (0,039)	-0,05 [-0,16; 0,05] 0,330
		Tag 15	37	0,00 (0,000)	-0,36 (0,045)	49	0,02 (0,143)	-0,35 (0,040)	-0,01 [-0,13; 0,10] 0,848
		Tag 29	28	0,00 (0,000)	-0,37 (0,048)	40	0,03 (0,158)	-0,35 (0,042)	-0,02 [-0,14; 0,10] 0,767
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,03 [-0,06; 0,00] 0,078
		Baseline	260	0,45 (0,787)	-	270	0,38 (0,667)	-	-
	Negativ	Tag 3	308	0,36 (0,737)	-0,05 (0,027)	315	0,28 (0,606)	-0,16 (0,027)	0,12 [0,05; 0,19] 0,001 SMD [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,26]
		Tag 6	283	0,19 (0,532)	-0,22 (0,028)	275	0,25 (0,634)	-0,18 (0,028)	-0,04 [-0,12; 0,03] 0,251

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	261	0,05 (0,335)	-0,39 (0,029)	246	0,05 (0,309)	-0,40 (0,029)	0,01 [-0,07; 0,09] 0,764
		Tag 29	218	0,01 (0,117)	-0,43 (0,030)	201	0,03 (0,243)	-0,41 (0,030)	-0,01 [-0,09; 0,07] 0,777
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,02 [-0,04; 0,01] 0,252
Erbrechen									
Region (Interaktions-p-Wert: 0,002)									
TACKLE	US	Baseline	44	0,23 (0,677)	-	23	0,39 (0,783)	-	-
		Tag 3	56	0,09 (0,345)	-0,21 (0,062)	31	0,16 (0,638)	-0,17 (0,086)	-0,04 [-0,22; 0,15] 0,694
		Tag 6	46	0,11 (0,526)	-0,15 (0,064)	30	0,00 (0,000)	-0,20 (0,087)	0,06 [-0,13; 0,24] 0,560
		Tag 15	43	0,07 (0,338)	-0,21 (0,065)	23	0,09 (0,417)	-0,31 (0,091)	0,10 [-0,09; 0,30] 0,299
		Tag 29	39	0,00 (0,000)	-0,25 (0,066)	19	0,00 (0,000)	-0,36 (0,090)	0,11 [-0,09; 0,30] 0,287

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29						0,03 [-0,05; 0,12] 0,427	
	Europa	Baseline	105	0,12 (0,567)	-	114	0,02 (0,132)	-	-
		Tag 3	151	0,05 (0,267)	0,00 (0,011)	156	0,02 (0,138)	-0,04 (0,011)	0,04 [0,01; 0,07] 0,013 SMD [95%-KI]: 0,10 [0,02; 0,17]
		Tag 6	142	0,02 (0,144)	-0,05 (0,011)	145	0,00 (0,000)	-0,07 (0,012)	0,02 [-0,01; 0,05] 0,288
		Tag 15	144	0,00 (0,000)	-0,07 (0,012)	137	0,00 (0,000)	-0,07 (0,012)	0,00 [-0,04; 0,03] 0,774
		Tag 29	103	0,00 (0,000)	-0,07 (0,013)	108	0,00 (0,000)	-0,07 (0,013)	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,743
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,01; 0,01] 0,807
		Andere	Baseline	160	0,16 (0,508)	-	188	0,09 (0,377)	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	156	0,06 (0,326)	-0,06 (0,016)	188	0,03 (0,229)	-0,08 (0,015)	0,02 [-0,02; 0,06] 0,336
		Tag 6	145	0,02 (0,143)	-0,09 (0,016)	158	0,06 (0,324)	-0,06 (0,016)	-0,03 [-0,07; 0,02] 0,255
		Tag 15	118	0,01 (0,092)	-0,12 (0,018)	140	0,00 (0,000)	-0,12 (0,017)	0,00 [-0,05; 0,05] 0,929
		Tag 29	108	0,00 (0,000)	-0,13 (0,019)	118	0,00 (0,000)	-0,12 (0,017)	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,679
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,01; 0,01] 0,656
COVID-19 Komorbiditäten (Interaktions-p-Wert: 0,004)									
		Baseline	270	0,16 (0,566)	-	281	0,09 (0,395)	-	-
		Tag 3	321	0,06 (0,301)	-0,05 (0,013)	331	0,04 (0,277)	-0,06 (0,012)	0,01 [-0,03; 0,04] 0,678
		Tag 6	293	0,03 (0,225)	-0,08 (0,013)	292	0,03 (0,240)	-0,07 (0,013)	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,677
		Tag 15	269	0,01 (0,149)	-0,10 (0,014)	266	0,01 (0,123)	-0,11 (0,014)	0,01 [-0,03; 0,04] 0,716
TACKLE	mindestens eine Komorbidität								

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	221	0,00 (0,000)	-0,13 (0,014)	216	0,00 (0,000)	-0,12 (0,014)	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,576
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,02; 0,01] 0,353
		Baseline	39	0,13 (0,469)	-	44	0,02 (0,151)	-	-
	Keine Komorbidität	Tag 3	42	0,07 (0,342)	0,03 (0,024)	44	0,00 (0,000)	-0,05 (0,022)	0,09 [0,03; 0,15] 0,005 SMD [95%-KI]: 0,26 [0,08; 0,43]
		Tag 6	40	0,05 (0,316)	0,01 (0,024)	41	0,00 (0,000)	-0,05 (0,023)	0,06 [0,00; 0,12] 0,053
		Tag 15	36	0,00 (0,000)	-0,04 (0,026)	34	0,00 (0,000)	-0,05 (0,025)	0,01 [-0,05; 0,08] 0,731
		Tag 29	29	0,00 (0,000)	-0,02 (0,026)	29	0,00 (0,000)	-0,05 (0,025)	0,03 [-0,04; 0,10] 0,384

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,02 [0,00; 0,05] 0,033 SMD [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,14]
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,026)									
TACKLE	Positiv	Baseline	43	0,26 (0,658)	-	51	0,16 (0,505)	-	-
		Tag 3	47	0,00 (0,000)	-0,16 (0,016)	54	0,00 (0,000)	-0,17 (0,015)	0,00 [-0,04; 0,04] 0,964
		Tag 6	43	0,02 (0,152)	-0,14 (0,017)	53	0,00 (0,000)	-0,17 (0,016)	0,03 [-0,02; 0,07] 0,222
		Tag 15	37	0,00 (0,000)	-0,16 (0,018)	49	0,00 (0,000)	-0,17 (0,016)	0,00 [-0,05; 0,05] 0,974
		Tag 29	28	0,00 (0,000)	-0,16 (0,020)	40	0,00 (0,000)	-0,16 (0,017)	0,00 [-0,05; 0,05] 0,958
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,01; 0,01] 0,581
	Negativ	Baseline	260	0,14 (0,541)	-	270	0,06 (0,322)	-	-

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 3	308	0,07 (0,331)	-0,03 (0,013)	315	0,04 (0,262)	-0,06 (0,013)	0,02 [-0,01; 0,06] 0,169
		Tag 6	283	0,04 (0,250)	-0,06 (0,014)	275	0,03 (0,247)	-0,06 (0,014)	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,730
		Tag 15	261	0,02 (0,151)	-0,10 (0,014)	246	0,01 (0,128)	-0,10 (0,015)	0,00 [-0,04; 0,04] 0,887
		Tag 29	218	0,00 (0,000)	-0,12 (0,015)	201	0,00 (0,000)	-0,11 (0,015)	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,561
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,00 [-0,02; 0,01] 0,429
Diarrhoe									
Abstammung (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
		Baseline	184	0,38 (0,737)	-	176	0,34 (0,666)	-	-
TACKLE	Kaukasier:innen	Tag 3	235	0,30 (0,639)	-0,02 (0,032)	227	0,31 (0,648)	-0,04 (0,033)	0,02 [-0,06; 0,11] 0,624
		Tag 6	218	0,22 (0,566)	-0,16 (0,033)	210	0,17 (0,478)	-0,21 (0,034)	0,06 [-0,03; 0,14] 0,208

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	212	0,08 (0,362)	-0,29 (0,033)	191	0,07 (0,309)	-0,28 (0,036)	-0,02 [-0,11; 0,08] 0,742
		Tag 29	160	0,01 (0,158)	-0,33 (0,035)	145	0,01 (0,117)	-0,33 (0,038)	0,00 [-0,10; 0,09] 0,965
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,01; 0,04] 0,336
		Baseline	12	1,17 (1,337)	-	19	0,53 (0,772)	-	-
	Schwarze oder Afro- amerikaner:innen	Tag 3	13	0,46 (0,877)	-0,24 (0,135)	17	0,00 (0,000)	-0,58 (0,107)	0,33 [0,01; 0,65] 0,041 SMD [95%-KI]: 0,33 [0,01; 0,64]
		Tag 6	12	0,33 (0,888)	-0,25 (0,134)	15	0,20 (0,561)	-0,38 (0,113)	0,12 [-0,20; 0,45] 0,461
		Tag 15	10	0,10 (0,316)	-0,54 (0,148)	13	0,15 (0,555)	-0,41 (0,119)	-0,13 [-0,49; 0,23] 0,483
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-0,69 (0,166)	9	0,00 (0,000)	-0,56 (0,139)	-0,13 [-0,54; 0,28] 0,538

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29						0,00 [-0,09; 0,09] 0,993	
	Indianer:innen oder Alaska-Ureinwohner:innen	Baseline	89	0,44 (0,722)	-	110	0,45 (0,762)	-	-
		Tag 3	86	0,23 (0,567)	-0,20 (0,041)	104	0,26 (0,540)	-0,18 (0,037)	-0,02 [-0,13; 0,08] 0,661
		Tag 6	77	0,21 (0,496)	-0,24 (0,042)	84	0,19 (0,452)	-0,26 (0,040)	0,01 [-0,10; 0,12] 0,819
		Tag 15	61	0,10 (0,351)	-0,34 (0,047)	76	0,01 (0,115)	-0,42 (0,042)	0,08 [-0,04; 0,21] 0,182
		Tag 29	68	0,03 (0,243)	-0,38 (0,045)	79	0,01 (0,113)	-0,41 (0,041)	0,03 [-0,09; 0,14] 0,666
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,01 [-0,02; 0,05] 0,465
		Asiat:innen	Baseline	9	0,56 (0,726)	-	8	0,25 (0,463)	-
	Tag 3		10	0,30 (0,483)	-0,20 (0,194)	8	0,38 (0,744)	-0,09 (0,200)	-0,12 [-0,66; 0,42] 0,674
	Tag 6		9	0,11 (0,333)	-0,43 (0,199)	8	0,00 (0,000)	-0,38 (0,206)	-0,04 [-0,60; 0,51] 0,881

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 15	8	0,00 (0,000)	-0,54 (0,206)	5	0,20 (0,447)	-0,39 (0,224)	-0,15 [-0,74; 0,44] 0,624
		Tag 29	6	0,17 (0,408)	-0,36 (0,227)	6	0,00 (0,000)	-0,31 (0,213)	-0,05 [-0,66; 0,56] 0,875
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,25 [-0,50; -0,01] 0,043 SMD [95%-KI]: -0,41 [-0,77; -0,05]
	Ur- einwohner:innen Hawaiiis oder andere Pazifik- insulaner:inne	Baseline	15	0,40 (0,737)	-	12	0,25 (0,452)	-	-
		Tag 3	18	0,44 (0,784)	0,05 (0,105)	19	0,37 (0,684)	-0,07 (0,118)	0,12 [-0,18; 0,42] 0,435
		Tag 6	17	0,12 (0,485)	-0,13 (0,105)	16	0,50 (0,894)	0,12 (0,116)	-0,26 [-0,56; 0,04] 0,093
		Tag 15	14	0,00 (0,000)	-0,30 (0,114)	15	0,27 (0,594)	-0,11 (0,119)	-0,19 [-0,51; 0,13] 0,241
		Tag 29	8	0,00 (0,000)	-0,26 (0,126)	6	0,00 (0,000)	-0,25 (0,138)	0,00 [-0,36; 0,36] 0,987

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,10 [-0,21; 0,02] 0,105
Region (Interaktions-p-Wert: <0,001)									
TACKLE	US	Baseline	44	0,73 (0,997)	-	23	0,96 (1,065)	-	-
		Tag 3	56	0,64 (0,903)	-0,03 (0,098)	31	0,71 (0,938)	-0,06 (0,136)	0,04 [-0,27; 0,34] 0,819
		Tag 6	46	0,41 (0,832)	-0,22 (0,102)	30	0,43 (0,817)	-0,46 (0,139)	0,23 [-0,08; 0,55] 0,151
		Tag 15	43	0,16 (0,574)	-0,56 (0,106)	23	0,30 (0,703)	-0,41 (0,151)	-0,15 [-0,49; 0,19] 0,389
		Tag 29	39	0,00 (0,000)	-0,63 (0,108)	19	0,00 (0,000)	-0,81 (0,148)	0,18 [-0,16; 0,52] 0,302
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [-0,03; 0,19] 0,145
	Europa	Baseline	105	0,30 (0,695)	-	114	0,24 (0,520)	-	-
		Tag 3	150	0,18 (0,492)	-0,08 (0,035)	156	0,22 (0,560)	-0,08 (0,034)	0,00 [-0,09; 0,10] 0,953

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	142	0,17 (0,519)	-0,18 (0,036)	145	0,09 (0,332)	-0,23 (0,035)	0,05 [-0,05; 0,14] 0,324
		Tag 15	144	0,05 (0,273)	-0,26 (0,036)	137	0,04 (0,239)	-0,25 (0,037)	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,866
		Tag 29	103	0,02 (0,197)	-0,28 (0,039)	108	0,02 (0,135)	-0,24 (0,038)	-0,03 [-0,14; 0,07] 0,510
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,04; 0,02] 0,650
		Baseline	160	0,44 (0,733)	-	188	0,40 (0,699)	-	-
	Andere	Tag 3	156	0,29 (0,601)	-0,13 (0,032)	188	0,28 (0,555)	-0,14 (0,030)	0,01 [-0,08; 0,09] 0,881
		Tag 6	145	0,19 (0,461)	-0,22 (0,033)	158	0,23 (0,531)	-0,19 (0,032)	-0,03 [-0,12; 0,06] 0,503
		Tag 15	118	0,08 (0,309)	-0,33 (0,036)	140	0,06 (0,262)	-0,34 (0,033)	0,02 [-0,08; 0,11] 0,714
		Tag 29	108	0,03 (0,214)	-0,37 (0,037)	118	0,01 (0,092)	-0,38 (0,034)	0,01 [-0,09; 0,11] 0,835

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,03; 0,02] 0,539
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: 0,009)									
TACKLE	<25%	Baseline	66	0,39 (0,742)	-	66	0,47 (0,827)	-	-
		Tag 3	81	0,36 (0,658)	-0,07 (0,055)	76	0,26 (0,597)	-0,18 (0,054)	0,10 [-0,04; 0,25] 0,167
		Tag 6	70	0,23 (0,543)	-0,20 (0,056)	72	0,28 (0,587)	-0,20 (0,056)	0,01 [-0,14; 0,16] 0,913
		Tag 15	71	0,10 (0,345)	-0,33 (0,057)	63	0,11 (0,406)	-0,35 (0,061)	0,02 [-0,14; 0,18] 0,769
		Tag 29	54	0,06 (0,302)	-0,35 (0,062)	45	0,00 (0,000)	-0,46 (0,064)	0,11 [-0,06; 0,28] 0,212
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,04 [-0,02; 0,09] 0,159
	25-50%	Baseline	60	0,38 (0,715)	-	56	0,30 (0,570)	-	-
		Tag 3	76	0,37 (0,709)	0,09 (0,063)	69	0,41 (0,734)	0,03 (0,065)	0,06 [-0,11; 0,23] 0,508

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	72	0,21 (0,502)	-0,09 (0,064)	58	0,16 (0,451)	-0,17 (0,068)	0,07 [-0,10; 0,25] 0,401
		Tag 15	68	0,04 (0,270)	-0,28 (0,066)	54	0,09 (0,293)	-0,21 (0,071)	-0,08 [-0,26; 0,10] 0,390
		Tag 29	48	0,00 (0,000)	-0,31 (0,071)	50	0,04 (0,198)	-0,29 (0,071)	-0,03 [-0,22; 0,16] 0,771
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,04 [-0,10; 0,02] 0,226
		Baseline	54	0,41 (0,836)	-	63	0,37 (0,630)	-	-
	50-75%	Tag 3	72	0,26 (0,581)	-0,10 (0,052)	82	0,23 (0,551)	-0,16 (0,047)	0,06 [-0,07; 0,20] 0,376
		Tag 6	62	0,15 (0,438)	-0,27 (0,053)	72	0,15 (0,465)	-0,19 (0,051)	-0,08 [-0,22; 0,06] 0,268
		Tag 15	60	0,05 (0,220)	-0,35 (0,056)	68	0,07 (0,315)	-0,34 (0,051)	-0,01 [-0,16; 0,13] 0,850
		Tag 29	54	0,00 (0,000)	-0,40 (0,055)	51	0,00 (0,000)	-0,38 (0,055)	-0,02 [-0,17; 0,13] 0,824

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29						0,00 [-0,04; 0,04] 0,974	
	≥75%	Baseline	129	0,49 (0,792)	-	140	0,39 (0,705)	-	-
		Tag 3	133	0,24 (0,605)	-0,18 (0,035)	148	0,28 (0,581)	-0,14 (0,034)	-0,04 [-0,13; 0,05] 0,369
		Tag 6	129	0,24 (0,635)	-0,22 (0,036)	131	0,18 (0,488)	-0,29 (0,035)	0,06 [-0,03; 0,16] 0,203
		Tag 15	106	0,10 (0,435)	-0,34 (0,039)	115	0,03 (0,263)	-0,36 (0,038)	0,02 [-0,09; 0,12] 0,741
		Tag 29	94	0,02 (0,206)	-0,38 (0,040)	99	0,01 (0,101)	-0,36 (0,039)	-0,02 [-0,13; 0,08] 0,664
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,03; 0,02] 0,721
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,003)									
TACKLE	Positiv	Baseline	43	0,37 (0,787)	-	51	0,35 (0,716)	-	-
		Tag 3	47	0,13 (0,397)	-0,14 (0,052)	54	0,13 (0,436)	-0,21 (0,048)	0,07 [-0,07; 0,20] 0,333

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 6	43	0,07 (0,258)	-0,22 (0,053)	53	0,04 (0,192)	-0,30 (0,049)	0,08 [-0,05; 0,22] 0,236
		Tag 15	37	0,14 (0,481)	-0,17 (0,057)	49	0,08 (0,400)	-0,27 (0,051)	0,10 [-0,05; 0,25] 0,185
		Tag 29	28	0,07 (0,378)	-0,19 (0,061)	40	0,03 (0,158)	-0,29 (0,053)	0,10 [-0,06; 0,25] 0,211
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							0,08 [0,04; 0,13] 0,001 SMD [95%-KI]: 0,11 [0,05; 0,17]
	Negativ	Baseline	260	0,44 (0,776)	-	270	0,38 (0,688)	-	-
		Tag 3	307	0,31 (0,652)	-0,08 (0,027)	315	0,31 (0,632)	-0,10 (0,026)	0,02 [-0,05; 0,09] 0,548
		Tag 6	283	0,23 (0,579)	-0,19 (0,028)	275	0,21 (0,533)	-0,21 (0,028)	0,03 [-0,05; 0,10] 0,489
		Tag 15	261	0,07 (0,326)	-0,34 (0,029)	246	0,07 (0,298)	-0,32 (0,030)	-0,02 [-0,10; 0,06] 0,588

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

Endpunkt	Ausprägung	Visite	Tixa/Cilga+SoC			Placebo+SoC			MWD ^a [95%-KI] p-Wert
Studie			N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	
		Tag 29	218	0,01 (0,151)	-0,38 (0,030)	201	0,01 (0,100)	-0,37 (0,030)	-0,01 [-0,09; 0,07] 0,825
		Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29							-0,01 [-0,04; 0,01] 0,327
<p>a: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Wert zu Studienbeginn, Behandlungsgruppe sowie die beiden Stratifizierungsvariablen als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale für den Endpunkt Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome waren keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten. Somit wird die Gesamtpopulation als geeignet gesehen, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

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

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19 assoziierten Symptome über 28 Tage							
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,005)							
TACKLE	<65 Jahre	150/278 (54,0)	182/279 (65,2)	0,83 [0,72; 0,95]	0,62 [0,44; 0,87]	0,11 [0,03; 0,19]	0,006
	≥65 Jahre	17/26 (65,4)	17/42 (40,5)	1,62 [1,02; 2,57]	2,80 [1,01; 7,78]	-0,25 [-0,49; -0,01]	0,040
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19 assoziierten Symptome über 28 Tage zeigt sich für Patient:innen <65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,83 [0,72; 0,95]; p-Wert: 0,006). Für Patient:innen ≥65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 1,62 [1,02; 2,57]; p-Wert: 0,040).

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppe der Patient:innen im Alter ab 65 Jahren nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

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

Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf der Studie ACTIV-2

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Zeit von Symptombeginn	COVID-19-Komorbiditäten	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Schwerer klinischer Krankheitsverlauf							
Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19 assoziierten Symptome über 28 Tage	0,895	0,259	0,465	0,469	0,824	0,112	0,415
a: Subgruppenanalysen werden ohne Berechnung eines Interaktions-p-Wertes ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Studie ACTIV-2 ergibt sich in keiner der betrachteten Endpunkte eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.3 Vollständige Genesung – RCT

In der nachfolgenden Tabelle werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der vollständigen Genesung der Studie TACKLE dargestellt.

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

Tabelle 4-65: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der vollständigen Genesung der Studie TACKLE

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Vollständige Genesung															
Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor der COVID-19) über 28 Tage	0,868	0,474	0,155	0,226	0,795	0,147	0,174	0,077	0,008	0,060	0,462	0,497	0,931	0,870	0,426
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.															

Für die vollständige Genesung ergibt sich in der Studie TACKLE eine Effektmodifikationen hinsichtlich der Zeit seit Anfang der Symptome. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen. Subgruppenanalysen mit Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga+SoC		Placebo+SoC		HR [95%-KI] p-Wert ^a
		n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor der COVID-19) über 28 Tage						
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: 0,008)						
TACKLE	≤3 Tage	68/91 (74,7)	21,0 [15,0; 28,0]	49/84 (58,3)	29,0 [29,0; NB]	1,78 [1,23; 2,57] 0,002
	>3 Tage	202/322 (62,7)	29,0 [28,0; 29,0]	217/337 (64,4)	29,0 [NB; NB]	1,00 [0,82; 1,21] 0,981
a: HR und der zugehörige p-Wert wurden mittels Cox-Model stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich der Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor der COVID-19) über 28 Tage zeigt sich für Patient:innen mit ≤3 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (HR [95%-KI]: 1,78 [1,23; 2,57]; p-Wert: 0,002). Für Patient:innen mit >3 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,82; 1,21]; p-Wert: 0,981). In den weiteren Endpunkten zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bezüglich der Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis, sodass diese Effektmodifikation ebenfalls als nicht klinisch relevant eingestuft wird.

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

Tabelle 4-67: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der vollständigen Genesung der Studie ACTIV-2

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Zeit von Symptombeginn	COVID-19-Komorbiditäten	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Vollständige Genesung							
Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) über 28 Tage	0,870	0,814	0,306	0,201	0,916	0,989	0,099
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Studie ACTIV-2 ergibt sich in keiner der betrachteten Endpunkte eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.4 Neue häusliche Infektionen – RCT

In der nachfolgenden Tabelle werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der neuen häuslichen Infektionen der Studie TACKLE dargestellt.

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

Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der neuen häuslichen Infektionen der Studie TACKLE

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Neue häusliche Infektionen															
Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 28 Tage	0,466	NB ^a	NB ^a	0,046	0,550	0,492	0,932	0,548	0,959	0,905	0,622	0,682	0,634	0,928	0,180
Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 168 Tage	0,300	NB ^a	NB ^a	0,080	0,798	0,506	0,945	0,845	0,421	0,873	0,380	0,457	0,878	0,592	0,228
a: Nicht berechenbar, da in einer der Subgruppenkategorien keine Ereignisse aufgetreten sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.															

Für die neuen häuslichen Infektionen ergibt sich in der Studie TACKLE eine Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen. Subgruppenanalysen mit Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 28 Tage							
Geschlecht (Interaktions-p-Wert: 0,046)							
TACKLE	Männlich	11/177 (6,2)	16/199 (8,0)	0,72 [0,34; 1,52]	0,70 [0,31; 1,57]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,387
	Weiblich	13/220 (5,9)	4/196 (2,0)	2,82 [0,94; 8,46]	2,97 [0,95; 9,30]	-0,04 [-0,07; 0,00]	0,064
<p>a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten über 28 Tage zeigt sich sowohl für männliche (RR [95%-KI]: 0,72 [0,34; 1,52]; p-Wert: 0,387) als auch für weibliche (RR [95%-KI]: 2,82 [0,94; 8,46]; p-Wert: 0,064) Patient:innen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine biologische Rationale für eine Effektmodifikation liegt nicht vor.

4.3.1.3.2.5 Hospitalisierung – RCT

In der nachfolgenden Tabelle werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Hospitalisierungen der Studie TACKLE dargestellt.

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

Tabelle 4-70: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Hospitalisierungen der Studie TACKLE

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Hospitalisierung															
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage	0,121	0,030	0,235	0,859	0,296	0,091	0,065	0,061	0,098	0,125	0,507	0,514	0,458	0,462	0,008
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage	0,443	0,220	0,417	0,723	0,418	0,228	0,145	0,042	0,136	0,110	0,615	0,374	0,749	0,365	0,018
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage	0,183	0,075	0,237	0,624	0,305	0,090	0,289	0,047	0,093	0,096	0,354	0,735	0,493	0,468	0,032
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage	0,311	0,124	0,302	0,342	0,219	0,161	0,330	0,064	0,038	0,092	0,277	0,908	0,776	0,458	0,055

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 28 Tage	n.d. ^a	0,187	0,992	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	NB ^b	0,036	n.d. ^a	n.d. ^a	0,125
Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 168 Tage	0,014	0,230	0,949	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	NB ^b	0,043	n.d. ^a	0,559	0,584
a: Die Subgruppenanalyse wird nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. b: Nicht berechenbar, da in einer der Subgruppenkategorien keine Ereignisse aufgetreten sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.															

Für Hospitalisierung ergeben sich in der Studie TACKLE Effektmodifikationen hinsichtlich Alter, Zeit von Symptombeginn, COVID-19-Komorbiditäten und Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen. Subgruppenanalysen mit Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Hospitalisierung aufgrund COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund einer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage							
Alter II (Interaktions-p-Wert: 0,030)							
TACKLE	<75 Jahre	13/381 (3,4)	38/397 (9,6)	0,36 [0,19; 0,66]	0,34 [0,18; 0,64]	0,06 [0,03; 0,10]	<0,001
	≥75 Jahre	7/18 (38,9)	2/10 (20,0)	1,67 [0,50; 5,64]	2,05 [0,36; 11,78]	-0,16 [-0,53; 0,21]	0,408
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,008)							
TACKLE	Positiv	4/51 (7,8)	1/61 (1,6)	6,39 [0,49; 82,64]	6,39 [0,55; 74,31]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,156
	Negativ	16/339 (4,7)	39/340 (11,5)	0,41 [0,24; 0,72]	0,39 [0,21; 0,70]	0,07 [0,03; 0,11]	0,002
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage							
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,042)							
TACKLE	≤5 Tage	8/255 (3,1)	29/253 (11,5)	0,27 [0,13; 0,59]	0,25 [0,11; 0,56]	0,08 [0,04; 0,13]	0,001
	>5 Tage	9/158 (5,7)	11/168 (6,5)	0,87 [0,37; 2,04]	0,86 [0,35; 2,13]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,744
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,018)							
TACKLE	Positiv	3/52 (5,8)	1/63 (1,6)	4,71 [0,33; 67,61]	4,71 [0,37; 59,99]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,254
	Negativ	14/352 (4,0)	39/352 (11,1)	0,36 [0,20; 0,65]	0,34 [0,18; 0,63]	0,07 [0,03; 0,11]	0,001

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus Hospitalisierung aufgrund einer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage zeigt sich für Patient:innen < 75 Jahre (RR [95%-KI]: 0,36 [0,19; 0,66]; p-Wert: $< 0,001$) sowie Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 0,41 [0,24; 0,72]; p-Wert: 0,002) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Für Patient:innen ≥ 75 Jahre (RR [95%-KI]: 1,67 [0,50; 5,64]; p-Wert: 0,408) und Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 6,39 [0,49; 82,64]; p-Wert: 0,156).

Für den Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage zeigt sich für Patient:innen mit ≤ 5 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,27 [0,13; 0,59]; p-Wert: 0,001). Für Patient:innen mit > 5 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,87 [0,37; 2,04]; p-Wert: 0,744).

Für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 4,71 [0,33; 67,61]; p-Wert: 0,254). Für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,65]; p-Wert: 0,001).

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse teilweise nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

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

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage							
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,047)							
TACKLE	≤5 Tage	10/255 (3,9)	30/253 (11,9)	0,33 [0,17; 0,66]	0,30 [0,15; 0,64]	0,08 [0,03; 0,13]	0,002
	>5 Tage	12/158 (7,6)	14/168 (8,3)	0,91 [0,43; 1,92]	0,90 [0,40; 2,02]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,805
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,032)							
TACKLE	Positiv	3/52 (5,8)	1/63 (1,6)	4,71 [0,33; 67,61]	4,71 [0,37; 59,99]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,254
	Negativ	19/352 (5,4)	43/352 (12,2)	0,44 [0,27; 0,75]	0,41 [0,24; 0,73]	0,07 [0,03; 0,11]	0,002
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage							
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis II (Interaktions-p-Wert: 0,038)							
TACKLE	≤3 Tage	1/91 (1,1)	9/84 (10,7)	0,11 [0,01; 0,79]	0,10 [0,01; 0,76]	0,10 [0,03; 0,17]	0,029
	>3 Tage	27/322 (8,4)	39/337 (11,6)	0,72 [0,45; 1,15]	0,70 [0,42; 1,17]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,169
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage zeigt sich für Patient:innen mit ≤5 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

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

Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,66]; p-Wert: 0,002). Für Patient:innen mit >5 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,43; 1,92]; p-Wert: 0,805). Für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 4,71 [0,33; 67,61]; p-Wert: 0,254). Für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,44 [0,27; 0,75]; p-Wert: 0,002).

Für den Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage zeigt sich für Patient:innen mit ≤ 3 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,11 [0,01; 0,79]; p-Wert: 0,029). Für Patient:innen mit >3 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,72 [0,45; 1,15]; p-Wert: 0,169).

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse teilweise nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Intensivstation-Aufnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 28 Tage							
COVID-19-Komorbiditäten (Interaktions-p-Wert: 0,036)							
TACKLE	mindestens eine Komorbidität	4/367 (1,1)	11/372 (3,0)	0,37 [0,12; 1,15]	0,36 [0,11; 1,15]	0,02 [0,00; 0,04]	0,085
	keine Komorbidität	2/46 (4,3)	0/49 (0,0)	3,60 [0,52; 25,06]	6,38 [0,37; >99,99]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,195

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 168 Tage							
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,014)							
TACKLE	<65 Jahre	2/364 (0,5)	10/369 (2,7)	0,20 [0,04; 0,91]	0,20 [0,04; 0,90]	0,02 [0,00; 0,04]	0,038
	≥65 Jahre	5/49 (10,2)	2/52 (3,8)	2,58 [0,55; 12,19]	2,70 [0,52; 13,90]	-0,06 [-0,17; 0,04]	0,231
COVID-19-Komorbiditäten (Interaktions-p-Wert: 0,043)							
TACKLE	mindestens eine Komorbidität	5/367 (1,4)	12/372 (3,2)	0,42 [0,15; 1,18]	0,41 [0,14; 1,19]	0,02 [0,00; 0,04]	0,101
	keine Komorbidität	2/46 (4,3)	0/49 (0,0)	3,60 [0,52; 25,06]	6,38 [0,37; >99,99]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,195
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 28 Tage zeigt sich für Patient:innen mit mindestens einer Komorbidität (RR [95%-KI]: 0,37 [0,12; 1,15]; p-Wert: 0,085) und Patient:innen ohne Komorbidität jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 3,60 [0,52; 25,06]; p-Wert: 0,195).

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme über 168 Tage zeigt sich für Patient:innen <65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,20 [0,04; 0,91]; p-Wert: 0,038). Für Patient:innen ≥65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,58 [0,55; 12,19]; p-Wert: 0,231). Für Patient:innen mit mindestens einer Komorbidität (RR [95%-KI]: 0,42 [0,15; 1,18]; p-Wert: 0,101) und Patient:innen ohne Komorbidität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 3,60 [0,52; 25,06]; p-Wert: 0,195).

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

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse teilweise nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

Tabelle 4-74: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Hospitalisierungen der Studie ACTIV-2

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Zeit von Symptombeginn	COVID-19-Komorbiditäten	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Hospitalisierung							
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 28 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art über 168 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 28 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache über 168 Tage	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
a: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Subgruppenanalysen für Hospitalisierung wurden in der Studie ACTIV-2 nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind und Subgruppenanalysen somit als nicht sinnvoll angesehen werden.

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

4.3.1.3.2.6 Sicherheit– RCT

In der nachfolgenden Tabelle werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie TACKLE dargestellt.

Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie TACKLE

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Gesamtraten UE															
Gesamtrate UE	0,061	0,896	0,533	0,082	0,824	0,822	0,684	0,813	0,887	0,964	0,198	0,253	0,538	0,604	0,507
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,027	0,470	0,732	0,097	0,783	0,709	0,389	0,526	0,928	0,892	0,239	0,184	0,605	0,812	0,275
Gesamtrate SUE	0,203	0,025	0,134	0,341	0,271	0,193	0,233	0,083	0,126	0,233	0,293	0,896	0,451	0,458	0,044
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	n.d. ^a	0,077	0,236	n.d. ^a	0,406	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	0,469	n.d. ^a	0,306	0,146	n.d. ^a	n.d. ^a	0,857
Gesamtrate schwerer UE	0,019	0,009	0,052	0,215	0,255	0,031	0,039	0,122	0,123	0,181	0,646	0,630	0,820	0,514	0,044

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	n.d. ^a	0,035	0,118	n.d. ^a	0,265	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	0,467	n.d. ^a	NB	NB	n.d. ^a	n.d. ^a	0,858
Abbrüche der Studie aufgrund UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zum Tod führen	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
UESI															
UESI Gesamt	0,293	0,652	NB	n.d. ^a	0,547	0,937	0,872	0,632	0,905	n.d. ^a	0,181	0,099	0,071	0,627	0,037
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	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schwere UESI	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

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

Endpunkt	Alter I	Alter II	Alter III	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region	Zeit von Symptombeginn I	Zeit von Symptombeginn II	Zeit von Symptombeginn III	Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf	COVID-19-Komorbiditäten	Ausgangswert von Vitamin D	Ausgangswert von Zink	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
UE nach SOC und PT															
PT: COVID-19-Lungenentzündung	0,756	0,496	0,418	0,286	0,327	0,914	0,401	0,155	0,206	0,238	0,624	0,559	0,895	0,201	0,017
SUE nach SOC und PT															
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,738	0,268	0,461	0,813	0,394	0,358	0,367	0,052	0,111	0,151	0,558	0,654	0,505	0,180	0,025
PT: COVID-19-Lungenentzündung	0,330	0,097	0,485	0,753	0,273	0,425	0,226	0,034	0,212	0,099	0,518	0,491	0,884	0,456	0,030
Schwere UE nach SOC und PT															
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,275	0,258	0,456	0,616	0,300	0,109	0,113	0,069	0,108	0,090	0,780	0,440	0,517	0,187	0,024
PT: COVID-19-Lungenentzündung	0,063	0,093	0,481	0,553	0,178	0,131	0,042	0,045	0,207	0,042	0,736	0,291	0,913	0,477	0,029
a: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da in keiner Subgruppenkategorie mehr als 10 Ereignisse aufgetreten sind. 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

Für die Sicherheit ergeben sich in der Studie TACKLE Effektmodifikationen hinsichtlich Alter, Region, Zeit von Symptombeginn und Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen. Subgruppenanalysen mit Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)							
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,027)							
TACKLE	<65 Jahre	115/364 (31,6)	113/369 (30,6)	1,03 [0,83; 1,28]	1,05 [0,77; 1,43]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,770
	≥65 Jahre	21/49 (42,9)	34/52 (65,4)	0,65 [0,44; 0,95]	0,39 [0,18; 0,88]	0,23 [0,04; 0,42]	0,028
Gesamtrate SUE							
Alter II (Interaktions-p-Wert: 0,025)							
TACKLE	<75 Jahre	21/395 (5,3)	49/411 (11,9)	0,45 [0,27; 0,73]	0,42 [0,25; 0,71]	0,07 [0,03; 0,10]	0,001
	≥75 Jahre	8/18 (44,4)	2/10 (20,0)	1,85 [0,57; 6,04]	2,56 [0,43; 15,39]	-0,20 [-0,56; 0,16]	0,306
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,044)							
TACKLE	Positiv	5/52 (9,6)	3/63 (4,8)	2,28 [0,52; 9,94]	2,43 [0,52; 11,35]	-0,05 [-0,15; 0,04]	0,273
	Negativ	24/352 (6,8)	48/352 (13,6)	0,50 [0,32; 0,80]	0,47 [0,28; 0,78]	0,07 [0,02; 0,11]	0,004

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Gesamtrate schwerer UE							
Alter I (Interaktions-p-Wert: 0,019)							
TACKLE	<65 Jahre	13/364 (3,6)	35/369 (9,5)	0,38 [0,20; 0,70]	0,35 [0,18; 0,68]	0,06 [0,02; 0,09]	0,002
	≥65 Jahre	13/49 (26,5)	11/52 (21,2)	1,25 [0,62; 2,51]	1,33 [0,54; 3,27]	-0,05 [-0,22; 0,12]	0,530
Alter II (Interaktions-p-Wert: 0,009)							
TACKLE	<75 Jahre	17/395 (4,3)	44/411 (10,7)	0,40 [0,23; 0,69]	0,38 [0,21; 0,67]	0,06 [0,03; 0,10]	<0,001
	≥75 Jahre	9/18 (50,0)	2/10 (20,0)	2,17 [0,66; 7,07]	3,14 [0,57; 17,30]	-0,28 [-0,65; 0,10]	0,200
Ethnie (Interaktions-p-Wert: 0,031)							
TACKLE	Hispanisch	10/223 (4,5)	30/234 (12,8)	0,35 [0,17; 0,71]	0,32 [0,15; 0,68]	0,08 [0,03; 0,13]	0,004
	Nicht-Hispanisch	16/190 (8,4)	16/187 (8,6)	0,97 [0,51; 1,88]	0,97 [0,47; 2,00]	0,00 [-0,05; 0,06]	0,938
Region (Interaktions-p-Wert: 0,039)							
TACKLE	US	5/63 (7,9)	4/37 (10,8)	0,85 [0,26; 2,77]	0,84 [0,22; 3,21]	0,02 [-0,11; 0,14]	0,789
	Europa	15/173 (8,7)	15/177 (8,5)	1,02 [0,52; 2,02]	1,03 [0,49; 2,17]	0,00 [-0,06; 0,06]	0,946
	Andere	6/177 (3,4)	27/207 (13,0)	0,26 [0,11; 0,63]	0,24 [0,09; 0,59]	0,09 [0,04; 0,15]	0,003

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,044)							
TACKLE	Positiv	5/52 (9,6)	3/63 (4,8)	2,28 [0,52; 9,94]	2,43 [0,52; 11,35]	-0,05 [-0,15; 0,04]	0,273
	Negativ	21/352 (6,0)	43/352 (12,2)	0,49 [0,30; 0,81]	0,46 [0,27; 0,79]	0,06 [0,02; 0,10]	0,005
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)							
Alter II (Interaktions-p-Wert: 0,035)							
TACKLE	<75 Jahre	7/395 (1,8)	12/411 (2,9)	0,61 [0,24; 1,53]	0,60 [0,23; 1,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,290
	≥75 Jahre	5/18 (27,8)	0/10 (0,0)	3,55 [0,48; 26,01]	4,66 [0,48; 45,02]	-0,28 [-0,49; -0,06]	0,213
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) zeigt sich für Patient:innen <65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,83; 1,28]; p-Wert: 0,770). Für Patient:innen ≥65 Jahre zeigt sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,65 [0,44; 0,95]; p-Wert: 0,028).

Bei der Gesamtrate SUE zeigt sich für Patient:innen <75 Jahre (RR [95%-KI]: 0,45 [0,27; 0,73]; p-Wert: 0,001) sowie für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 0,50 [0,32; 0,80]; p-Wert: 0,004) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Für Patient:innen ≥75 Jahre (RR [95%-KI]: 1,85 [0,57; 6,04]; p-Wert: 0,306) sowie für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 2,28 [0,52; 9,94]; p-Wert: 0,273) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerer UE zeigen sich für Patient:innen <65 Jahre (RR [95%-KI]: 0,38 [0,20; 0,70]; p-Wert: 0,002), <75 Jahre (RR [95%-KI]: 0,40 [0,23; 0,69]; p-Wert: <0,001), für hispanische Patient:innen (RR [95%-KI]: 0,35 [0,17; 0,71]; p-Wert: 0,004), für Patient:innen, die weder aus Europa oder USA stammen (RR [95%-KI]: 0,26 [0,11; 0,63]; p-Wert: 0,003) sowie für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 0,49 [0,30; 0,81]; p-Wert: 0,005) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Für die weiteren Subgruppenkategorien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) zeigt sich für Patient:innen <75 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,61 [0,24; 1,53]; p-Wert: 0,290). Für Patient:innen ≥75 Jahre zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 3,55 [0,48; 26,01]; p-Wert: 0,213).

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse teilweise nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
UESI Gesamt							
Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,037)							
TACKLE	Positiv	0/52 (0,0)	4/63 (6,3)	0,24 [0,03; 2,08]	0,23 [0,02; 2,08]	0,06 [0,00; 0,12]	0,197
	Negativ	15/352 (4,3)	10/352 (2,8)	1,50 [0,69; 3,26]	1,52 [0,67; 3,45]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,311

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich des Endpunktes UESI Gesamt zeigt sich für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,24 [0,03; 2,08]; p-Wert: 0,197). Für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,50 [0,69; 3,26]; p-Wert: 0,311).

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse teilweise nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
PT: COVID-19-Lungenentzündung							
Serum-Status zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,017)							
TACKLE	Positiv	3/52 (5,8)	1/63 (1,6)	4,71 [0,33; 67,61]	4,71 [0,37; 59,99]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,254

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
	Negativ	17/352 (4,8)	46/352 (13,1)	0,37 [0,22; 0,64]	0,34 [0,19; 0,61]	0,08 [0,04; 0,12]	<0,001

a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftritt der Symptome (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Hinsichtlich dem PT COVID-19-Lungenentzündung zeigt sich für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 4,71 [0,33; 67,61]; p-Wert: 0,254). Für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,37 [0,22; 0,64]; p-Wert: <0,001).

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse teilweise nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Serum-Status zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,025)							
TACKLE	Positiv	3/52 (5,8)	1/63 (1,6)	4,71 [0,33; 67,61]	4,71 [0,37; 59,99]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,254

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
	Negativ	16/352 (4,6)	40/352 (11,4)	0,40 [0,23; 0,70]	0,37 [0,21; 0,68]	0,07 [0,03; 0,11]	0,001
PT: COVID-19-Lungenentzündung							
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,034)							
TACKLE	≤5 Tage	8/255 (3,1)	26/253 (10,3)	0,31 [0,14; 0,66]	0,28 [0,13; 0,64]	0,07 [0,03; 0,11]	0,003
	>5 Tage	9/158 (5,7)	9/168 (5,4)	1,06 [0,43; 2,61]	1,06 [0,41; 2,75]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,898
Serum-Status zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,030)							
TACKLE	Positiv	3/52 (5,8)	1/63 (1,6)	4,71 [0,33; 67,61]	4,71 [0,37; 59,99]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,254
	Negativ	14/352 (4,0)	34/352 (9,7)	0,41 [0,23; 0,75]	0,39 [0,21; 0,74]	0,06 [0,02; 0,09]	0,004
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftritt der Symptome (≤5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 4,71 [0,33; 67,61]; p-Wert: 0,254). Für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,40 [0,23; 0,70]; p-Wert: 0,001).

Hinsichtlich dem PT COVID-19-Lungenentzündung zeigt sich für Patient:innen mit ≤5 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]:

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

0,31 [0,14; 0,66]; p-Wert: 0,003). Für Patient:innen mit >5 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,43; 2,61]; p-Wert: 0,898).

Für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 4,71 [0,33; 67,61]; p-Wert: 0,254). Für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,41 [0,23; 0,75]; p-Wert: 0,004).

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse teilweise nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie TACKLE

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Serum-Status zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,024)							
TACKLE	Positiv	3/52 (5,8)	1/63 (1,6)	4,71 [0,33; 67,61]	4,71 [0,37; 59,99]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,254
	Negativ	14/352 (4,0)	36/352 (10,2)	0,39 [0,22; 0,71]	0,37 [0,19; 0,69]	0,06 [0,02; 0,10]	0,002
PT: COVID-19-Lungenentzündung							
Region (Interaktions-p-Wert: 0,042)							
TACKLE	US	3/63 (4,8)	2/37 (5,4)	1,11 [0,21; 5,89]	1,12 [0,18; 6,95]	-0,01 [-0,10; 0,09]	0,903

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
	Europa	9/173 (5,2)	9/177 (5,1)	1,02 [0,42; 2,46]	1,02 [0,40; 2,61]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,959
	Andere	3/177 (1,7)	20/207 (9,7)	0,17 [0,05; 0,60]	0,16 [0,05; 0,56]	0,08 [0,03; 0,12]	0,006
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis I (Interaktions-p-Wert: 0,045)							
TACKLE	≤5 Tage	7/255 (2,7)	23/253 (9,1)	0,30 [0,13; 0,69]	0,28 [0,12; 0,67]	0,06 [0,02; 0,10]	0,005
	>5 Tage	8/158 (5,1)	8/168 (4,8)	1,06 [0,41; 2,77]	1,06 [0,39; 2,91]	0,00 [-0,05; 0,04]	0,903
Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis III (Interaktions-p-Wert: 0,042)							
TACKLE	<25%	1/91 (1,1)	6/84 (7,1)	0,16 [0,02; 1,22]	0,15 [0,02; 1,22]	0,06 [0,00; 0,12]	0,076
	25%-50%	1/82 (1,2)	10/75 (13,3)	0,09 [0,01; 0,70]	0,08 [<0,01; 0,64]	0,12 [0,04; 0,20]	0,021
	50%-75%	5/82 (6,1)	7/94 (7,4)	0,82 [0,27; 2,48]	0,81 [0,25; 2,63]	0,01 [-0,06; 0,09]	0,722
	≥75%	8/158 (5,1)	8/168 (4,8)	1,06 [0,41; 2,77]	1,06 [0,39; 2,91]	0,00 [-0,05; 0,04]	0,903
Serum-Status zu Studienbeginn (Interaktions-p-Wert: 0,029)							
TACKLE	Positiv	3/52 (5,8)	1/63 (1,6)	4,71 [0,33; 67,61]	4,71 [0,37; 59,99]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,254
	Negativ	12/352 (3,4)	30/352 (8,5)	0,40 [0,21; 0,77]	0,38 [0,19; 0,76]	0,05 [0,02; 0,09]	0,006
<p>a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode stratifiziert nach Zeit seit Auftritt der Symptome (≤5 Tage vs. >5 Tage) und Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (hoch vs. niedrig) berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

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

Hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich für Patient:innen mit positivem Serum-Status zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 4,71 [0,33; 67,61]; p-Wert: 0,254). Für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,39 [0,22; 0,71]; p-Wert: 0,002).

Hinsichtlich dem PT COVID-19-Lungenentzündung zeigen sich für Patient:innen, die weder aus Europa oder USA stammen (RR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,60]; p-Wert: 0,006), für Patient:innen mit ≤ 5 Tage ab Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis (RR [95%-KI]: 0,30 [0,13; 0,69]; p-Wert: 0,005) sowie für Patient:innen mit negativem Serum-Status zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 0,40 [0,21; 0,77]; p-Wert: 0,006) statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Für die weiteren Subgruppenkategorien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse teilweise nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie ACTIV-2

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Zeit von Symptombeginn	COVID-19-Komorbiditäten	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Sicherheit							
Gesamtrate UE	0,336	0,597	0,337	0,439	0,755	0,977	0,701
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,346	0,624	0,333	0,465	0,420	0,982	0,752
Gesamtrate SUE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Zeit von Symptombeginn	COVID-19-Komorbiditäten	Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Gesamtrate schwerer UE	0,887	0,293	0,363	0,040	0,314	0,785	0,977
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,850	0,470	0,228	0,066	0,143	0,484	0,866
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
UE, die zum Tod führen	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
UESI Gesamt	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
a: Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, da für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Sicherheit ergeben sich in der Studie ACTIV-2 Effektmodifikationen hinsichtlich Ethnie. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen. Subgruppenanalysen mit Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie ACTIV-2

Endpunkt Subgruppe Studie	Ausprägung	Tixa/Cilga +SoC	Placebo+SoC	Behandlungseffekt			p-Wert ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	
Gesamtrate schwerer UE							
Ethnie (Interaktions-p-Wert: 0,040)							
TACKLE	Hispanisch	3/10 (30,0)	0/14 (0,0)	9,55 [0,55; 166,55]	13,53 [0,61; 297,88]	30,00 [1,60; 58,40]	0,122
	Nicht- Hispanisch	5/23 (21,7)	6/19 (31,6)	0,69 [0,25; 1,91]	0,60 [0,15; 2,40]	-9,84 [-36,69; 17,01]	0,473
a: p-Wert wurde mittels CMH-Methode berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerer UE zeigen sich sowohl für hispanische Patient:innen (RR [95%-KI]: 9,55 [0,55; 166,55]; p-Wert: 0,122) als auch für nicht-hispanische Patient:innen (RR [95%-KI]: 0,69 [0,25; 1,91]; p-Wert: 0,473) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse teilweise nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind. Belastbare Erkenntnisse sind so nicht ableitbar, sodass die Gesamtpopulation als geeignet gesehen wird, um den Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten zu können.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-83: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studienbezeichnung	Quelle
TACKLE (D8851C00001)	Studienbericht: (18) Registereinträge: (10-15) Publikation (inkl. Appendix): (9)
ACTIV-2 (D8850L00001)	Studienbericht: (19) Registereinträge: (16, 17)

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 4-84: 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 4-85: 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 4-86: 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 4-87: 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 4-88: 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 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 4-89: 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 4-90: 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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet beruht auf den

internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien TACKLE (95 Zentren mit 910 Patient:innen) und ACTIV-2 (64 Zentren mit 66 Patient:innen im Anwendungsgebiet), wobei die Ergebnisse der Studie ACTIV-2 nur ergänzend dargestellt werden. Die Beobachtungsdauer betrug in der Studie TACKLE 456 Tage, bzw. 72 Wochen in der Studie ACTIV-2. Abgeleitet vom Studiendesign und den Informationen zur Durchführung weisen die Studien TACKLE und ACTIV-2 die Evidenzstufe 1b auf.

Die Teilnehmer:innen der Studien waren erwachsene Frauen und Männer mit einer akuten COVID-19, die zu Studienbeginn nicht hospitalisiert waren und keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigten. Sie sollten spätestens sieben Tage nach Auftreten der ersten COVID-19-bezogenen Symptome die Studienmedikation erhalten sowie innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn Symptome vorweisen.

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 Prüffärzt: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 mittels IRT, sodass die Verteilung der Patient:innen hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Das Verzerrungspotenzial kann jeweils sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden (Abschnitt 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3). Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen. Die Studienergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit der deutschen Bevölkerung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung herangezogenen Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 6.1 (3). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Ableitung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inklusive Angabe von 95%-KI, nomineller p-Werte statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten, bzw. den 95%-KI, ohne dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte.

Aufgrund der hohen Qualität der Studie, die der Evidenzstufe 1b entspricht, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie der validen Endpunkte kann auf Basis der Studie TACKLE ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Studie ACTIV-2 wird, aufgrund der geringen Patientenzahlen und der wenigen Ereignisse bei den betrachteten Endpunkten, ergänzend dargestellt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Seit Ende 2019 zirkuliert eine neue CoV-Spezies weltweit pandemisch, die SARS-CoV-2 (35-40). Der Krankheitsverlauf ist unspezifisch und kann patientenindividuell variieren. Leitsymptome einer SARS-CoV-2 Infektion, die einzeln oder in Kombination auftreten können, sind häufig Fieber, Husten (mit oder ohne Auswurf), Schnupfen, Atemnot, starker Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Geruchs- und Geschmackseinschränkungen, aber auch Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhoe, abdominelle Beschwerden oder Halsschmerzen (41). Bei schweren Verläufen kann es zu einer pneumovaskulären Erkrankung mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen und daran anschließend, unter Umständen, zu einer Hyperinflammation kommen. In besonders schweren Fällen können zudem akutes Lungenversagen, Lungenembolien, eine Sepsis oder Multiorganversagen auftreten. Allgemein, kann sich COVID-19 auf vielfältige Weise manifestieren und nicht nur die Lunge, sondern auch eine Vielzahl anderer Organsysteme betreffen (21).

COVID-19 hat weltweit zu einer sehr hohen Zahl an Todesfällen geführt: Die Zahl der Todesopfer im Zusammenhang mit dem Virus beläuft sich weltweit auf mehr als 6,4 Millionen und in Deutschland auf mehr als 147.000 (Stand: 02.09.2022). Die dauerhafte Senkung der Infektionszahlen, die Minimierung schwerer Verläufe der Erkrankung und Todesfälle sowie die Vermeidung von Langzeitfolgen, die auch nach milden Verläufen auftreten können, ist das oberste Ziel aller Prophylaxe- und Therapieoptionen.

Aktuell kommt es trotz einer derzeitigen Grundimmunisierungsquote von 76,3% (Personen mit mindestens zwei Impfungen, Stand: 01.09.2022) und des Ausschöpfens bestehender Therapiemöglichkeiten immer noch zu einer hohen Belastung der Krankenhäuser und einer relevanten Zahl von Todesfällen im Zusammenhang mit COVID-19. Ein wichtiger Therapieansatz besteht daher in der frühen Krankheitsphase, welche in vielen Fällen die Notwendigkeit einer Hospitalisierung zu verhindern vermag. Dies umfasst insbesondere auch Patient:innen, die aufgrund von Vorerkrankungen oder Immunsuppression ein nur eingeschränkt funktionales Immunsystem aufweisen. Diese Patient:innen können keinen ausreichenden Immunschutz – beispielsweise durch Impfung – aufbauen und haben ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19.

Die Zulassung von Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®) zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, schließt eine bedeutende Lücke in den verfügbaren Therapieoptionen zur Therapie der symptomatischen COVID-19. Durch Tixagevimab/Cilgavimab steht den Patient:innen nun eine neue, die Prognose verbessernde Therapieoption zur Verfügung, deren Zusatznutzen im Vergleich zu „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ im vorliegenden Dossier gezeigt wird.

Eignung der Studien TACKLE und ACTIV-2 für die Nutzenbewertung

Für die Nutzenbewertung wurden die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie TACKLE und die randomisierte, adaptive Phase 2/3-Plattformstudie ACTIV-2 identifiziert. In diesen Studien wurden Patient:innen mit symptomatischer SARS-CoV-2 Infektion eingeschlossen. Die Behandlung in den Studien TACKLE und ACTIV-2 erfolgte mit 600 mg Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (i. m.), Placebo+SoC oder einem anderen Prüfpräparat. Die Patient:innen wurden zulassungskonform behandelt und die Studien ermöglichen einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT.

Die Populationen der Studien TACKLE und ACTIV-2 entsprechen in ihren demografischen Baseline-Charakteristika (Alter, Geschlecht) der Zielpopulation der Patient:innen mit COVID-19 in Deutschland, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen. Die im Rahmen der Studie TACKLE verabreichte Hintergrundtherapie entspricht dem SoC und dem Versorgungskontext in Deutschland. Zudem ist die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber den derzeit vorherrschenden Sublinien der

Omikron-Variante gegeben. Insgesamt wird für die Studien TACKLE und ACTIV-2 daher von einer robusten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

In die Studien TACKLE und ACTIV-2 wurden Patient:innen ab 18 Jahre eingeschlossen, die Zulassung im Anwendungsgebiet ist für Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erfolgt. Die EMA hat in diesem Zusammenhang für Tixagevimab/Cilgavimab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt. Grundlage der Entscheidung sind die Ergebnisse von Populations-Pharmakokinetik-Modellen und Simulationen, die beim empfohlenen Dosierungsschema vergleichbare Serumexpositionen von Tixagevimab und Cilgavimab bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erwarten lässt, wie sie bei Erwachsenen eines ähnlichen Gewichts beobachtet werden (20). Da davon ausgegangen werden kann, dass sich weder der Wirkmechanismus noch die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Tixagevimab/Cilgavimab zwischen Erwachsenen und Jugendlichen unterscheiden, kann die vorliegende Evidenz zu erwachsenen Patient:innen aus den Studien TACKLE und ACTIV-2 auf Patient:innen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg übertragen werden.

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, ist die Studie TACKLE für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis eingestuft werden kann. Die Studie ACTIV-2 wird, aufgrund der geringen Patientenzahlen und der wenigen Ereignisse bei den betrachteten Endpunkten, ergänzend dargestellt. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien TACKLE und ACTIV-2 war aufgrund der teils populationsbedingten teils statistischen Heterogenität zwischen den Studien nicht sinnvoll möglich (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden für jeden Endpunkt mit relevantem Ergebnis basierend auf der randomisierten, verblindeten Studie TACKLE in Tabelle 4-95 zusammengefasst. Sofern ein Endpunkt in der Studie ACTIV-2 erhoben wurde, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-95: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	<p><u>TACKLE:</u> <u>Tag 29</u> 3/410 (0,7) vs. 4/419 (1,0) RR: 0,77 [0,17; 3,38]; 0,728</p> <p><u>Tag 169:</u> 4/399 (1,0) vs. 6/407 (1,5) RR: 0,68 [0,19; 2,39]; 0,547</p> <p><u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 0/33 (0,0) vs. 0/33 (0,0) NB</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Schwerer klinischer Krankheitsverlauf		
Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 28 Tage ^a	<p><u>TACKLE:</u> 18/410 (4,4) vs. 37/419 (8,8) RR: 0,50 [0,29; 0,86]; 0,012</p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 über 28 Tage ^a	<p><u>TACKLE:</u> 16/410 (3,9) vs. 37/419 (8,8) RR: 0,44 [0,25; 0,78]; 0,005</p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz über 28 Tage	<p><u>TACKLE:</u> 3/413 (0,7) vs. 11/421 (2,6) RR: 0,28 [0,08; 0,9956]; 0,0498</p>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Symptoms Husten	<p><u>TACKLE:</u> Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29: -0,05 [-0,10, -0,01]; 0,024 SMD [95%-KI]: -0,07 [-0,12; -0,01]</p>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Symptoms Muskelschmerzen	<p><u>TACKLE:</u> Mittlere Differenz der LS Mean bis Tag 29: -0,05 [-0,09, -0,01]; 0,018 SMD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; -0,01]</p>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Hospitalisierung		
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art über 168 Tage	<p><u>TACKLE:</u> 20/399 (5,0) vs. 40/407 (9,8) RR: 0,51 [0,30; 0,86]; 0,011</p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage	<u>TACKLE:</u> 17/413 (4,1) vs. 40/421 (9,5) RR: 0,43 [0,25; 0,75]; 0,003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache	<u>TACKLE:</u> <u>Tag 29</u> 22/413 (5,3) vs. 44/421 (10,5) RR: 0,51 [0,31; 0,84]; 0,008 <u>Tag 169:</u> 28/413 (6,8) vs. 48/421 (11,4) RR: 0,59 [0,38; 0,93]; 0,022 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 2/33 (6,1) vs. 2/33 (6,1) HR: 0,97 [0,14; 6,88]; 0,975	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit		
Gesamtrate UE	<u>TACKLE:</u> 153/413 (37,0) vs. 178/421 (42,3) RR: 0,88 [0,74; 1,04]; 0,122 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 18/33 (54,5) vs. 17/33 (51,5) RR: 1,06 [0,67; 1,67]; 0,805	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE	<u>TACKLE:</u> 29/413 (7,0) vs. 51/421 (12,1) RR: 0,58 [0,38; 0,90]; 0,014 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 2/33 (6,1) vs. 3/33 (9,1) RR: 0,67 [0,12; 3,73]; 0,645	Kein Zusatznutzen belegt ^b
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	<u>TACKLE:</u> 13/413 (3,1) vs. 13/421 (3,1) RR: 1,03 [0,48; 2,19]; 0,947 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 0/33 (0,0) vs. 2/33 (6,1) RR: 0,20 [0,01; 4,01]; 0,293	

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerer UE	<u>TACKLE:</u> 26/413 (6,3) vs. 46/421 (10,9) RR: 0,58 [0,36; 0,91]; 0,019 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 8/33 (24,2) vs. 6/33 (18,2) RR: 1,33 [0,52; 3,42]; 0,550	Kein Zusatznutzen belegt ^b
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	<u>TACKLE:</u> 12/413 (2,9) vs. 12/421 (2,9) RR: 1,02 [0,46; 2,24]; 0,961 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 8/33 (24,2) vs. 5/33 (15,2) RR: 1,60 [0,58; 4,38]; 0,361	
<i>UE nach SOC und PT</i>		
PT: COVID-19- Lungenentzündung	<u>TACKLE:</u> 20/413 (4,8) vs. 47/421 (11,2) RR: 0,43 [0,26; 0,72]; 0,001	Kein Zusatznutzen belegt ^b
<i>SUE nach SOC und PT</i>		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>TACKLE:</u> 19/413 (4,6) vs. 41/421 (9,7) RR: 0,47 [0,28; 0,80]; 0,005 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 2/33 (6,1) vs. 1/33 (3,0) RR: 1,67 [0,23; 11,92]; 0,611	Kein Zusatznutzen belegt ^b
PT: COVID-19- Lungenentzündung	<u>TACKLE:</u> 17/413 (4,1) vs. 35/421 (8,3) RR: 0,49 [0,28; 0,87]; 0,014 <u>ACTIV-2 (ergänzend):</u> 2/33 (6,1) vs. 1/33 (3,0) RR: 1,67 [0,23; 11,92]; 0,611	
<i>Schwere UE nach SOC und PT</i>		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>TACKLE:</u> 17/413 (4,1) vs. 37/421 (8,8) RR: 0,47 [0,27; 0,82]; 0,008	Kein Zusatznutzen belegt ^b

Endpunkt	Tixa/Cilga+SoC vs. Placebo+SoC n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT: COVID-19- Lungenentzündung	TACKLE: 15/413 (3,6) vs. 31/421 (7,4) RR: 0,49 [0,27; 0,90]; 0,021	
<p>a: Ein schwerer COVID-19-Verlauf war dabei definiert als Vorliegen mindestens einer der folgenden Ereignisse: Pneumonie (Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe+Lungeninfiltrate), Hypoxämie (SpO₂ <90% in Raumluft und/oder schwere Atemnot) und WHO-Score auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von 5 oder höher.</p> <p>b: Im Rahmen der UE zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Die beobachteten Unterschiede beruhen dabei jedoch zu einem erheblichen Teil auf krankheitsbezogenen Unerwünschten Ereignissen, sodass diese Unterschiede eher die bessere Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC als dessen Nebenwirkungsprofil abbilden. Diese Behandlungsunterschiede werden daher im Rahmen der UE nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

In der Studie ACTIV-2 ergeben sich aufgrund der geringen Patientenzahlen und der wenigen Ereignisse bei den betrachteten Endpunkten numerische aber nicht statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In die gemäß dem Anwendungsgebiet von Tixagevimab/Cilgavimab relevante Teilpopulation der Studie ACTIV-2, welche Patient:innen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf umfasst, wurden nur je 33 Patient:innen in den Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Behandlungsarm, bzw. Placebo+SoC-Behandlungsarm randomisiert.

Die Studie ACTIV-2 wird deshalb nur ergänzend dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Studie TACKLE.

Mortalität

In der Studie TACKLE verstarben über 28 Tage drei Patient:innen in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe und vier Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe, es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

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

Morbidität

Schwerer klinischer Krankheitsverlauf

Die Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf werden durch die Schwere der COVID-19 sowie die Veränderung der Schwere der COVID-19-Symptome charakterisiert.

Eines der wichtigsten Therapieziele in der ambulanten Therapie stellt die frühzeitige Krankheitskontrolle dar – hier: im Sinne einer Eindämmung der Vermehrung und Ausbreitung des Virus –, die dem Fortschreiten der Erkrankung, einem schweren Verlauf, einer möglichen Hospitalisierung und invasiver Beatmung sowie möglichen Langzeitfolgen entgegenwirkt.

Bei mangelnder Krankheitskontrolle in der frühen Phase der Erkrankung und Entwicklung eines schweren Verlaufs kann dies in der Folge zu schwerwiegender Symptomatik und einem hohen Risiko für Komplikationen führen. Die Patient:innen erleiden dabei häufig eine ausgeprägte Lungenentzündung mit unzureichender Sauerstoffversorgung des Körpers und schwerer Atemnot. Im Zuge kritischer Verläufe kann es zu einem akuten Lungenversagen, Lungenembolien, einer Sepsis oder einem Multiorganversagen kommen.

Eine erfolgreiche Krankheitskontrolle in der frühen Erkrankungsphase reduziert daher nicht nur das Risiko zu versterben, sondern geht auch mit einer dramatisch geringeren Belastung der Patient:innen einher. Dies ist somit nicht nur, aber insbesondere für potenziell vulnerable Patient:innen, die beispielsweise nach einer Grundimmunisierung oder Grundimmunisierung plus Auffrischungsimpfung(en) keinen eigenen Immunschutz aufbauen können und/oder ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, relevant.

Die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts aus schwerer COVID-19 oder Tod in der Studie TACKLE spiegelt die Parameter zur Bewertung eines schweren COVID-19-Verlaufs adäquat wider. Diese umfassen entweder das Vorliegen einer Pneumonie (definiert als Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe in Verbindung mit Lungeninfiltraten), einer unzureichenden Sauerstoffversorgung (definiert als Sauerstoffsättigung unter 90% und/oder schwere Atemnot) und/oder einer Hospitalisierung mit der Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr.

Kombinierter Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art sowie Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19 und Zeit bis zur schweren COVID-19

Für den **kombinierten Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art** über 28 Tage (primärer Endpunkt der Studie TACKLE, RR [95%-KI]: 0,50 [0,29; 0,86]; p=0,012) sowie bei der Einzelkomponente **Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19** über 28 Tage (RR [95%-KI]: 0,44 [0,25; 0,78]; p=0,005) zeigt sich in der Studie TACKLE jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Auch die Ereigniszeitanalyse zeigt einen klaren Vorteil der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber der zVT auf. So ergab sich in der Studie TACKLE für den Endpunkt **Zeit bis zu einer schweren COVID-19** über 28 Tage ein statistisch signifikanter Vorteil von HR [95%-KI]: 0,43 [0,24; 0,78]; p=0,005. Tixagevimab/Cilgavimab+SoC kann demnach bei vielen Patient:innen einen schweren Verlauf der COVID-19 verhindern. Das zeigt sich auch im **PT COVID-19-Lungenentzündungen**, die im Rahmen der Sicherheitsdaten erhoben wurde (als SUE: RR [95%-KI]: 0,49 [0,28; 0,87]; p=0,014, als schweres UE: RR [95%-KI]: 0,49 [0,27; 0,90]; p=0,021) sowie in den SUE (RR [95%-KI]: 0,58 [0,38; 0,90]; p=0,014) und schweren UE (RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,91]; p=0,019) vor Bereinigung um COVID-19-spezifische Symptome.

Die Risikoreduktionen für den **kombinierten Endpunkt aus schwerer COVID-19 oder Tod jeglicher Art** und für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit schwerer COVID-19** durch Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber der zVT stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Auf Basis der Endpunkte ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz

Das Vorhandensein einer Ateminsuffizienz stellt ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Krankheitsschwere dar. Der **Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz** über 28 Tage war in der Studie TACKLE definiert als Bedarf an mechanischer Beatmung, ECMO, nicht-invasiver Beatmung oder Sauerstoffzufuhr über eine *High-Flow*-Nasenkanüle. Für diesen Endpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,28 [0,08; 0,9956]; p-Wert: 0,0498). Dieser Unterschied basiert dabei auf drei Patient:innen (0,7%) mit Ateminsuffizienz über 28 Tage unter Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC sowie elf Patient:innen (2,6%) mit einem entsprechendem Ereignis im Vergleichsarm.

Der Vorteil einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC bezüglich des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz** stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für den Endpunkt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome

Während der ersten 28 Tage der Studie TACKLE wurden die Patient:innen gebeten, ihre COVID-19-Symptome und ihre Körpertemperatur in einem Symptomtagebuch zu melden, um alle 24 Stunden eine Selbsteinschätzung zu gewährleisten. Jedes Symptom wurde auf einer Skala von 0 bis 4 in der Studie TACKLE bewertet.

Für das Symptom Husten zeigt sich für die Studie TACKLE hinsichtlich der mittleren Differenz der LS Mean von Tag 1 bis Tag 29 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,10; -0,01]; p-Wert: 0,024). In der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe wiesen ab Tag 8 über 50% der Patient:innen keine Symptome eines Hustens auf, in der Placebo+SoC-Gruppe traf dies erst ab Tag 11 zu. Für das Symptom Muskelschmerzen zeigt sich hinsichtlich der mittleren Differenz der LS Mean von Tag 1 bis Tag 29 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; -0,01]; p-Wert: 0,018). Für die weiteren Symptome zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der mittleren Differenz der LS Mean bis Tag 29.

Die Vorteile einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC bezüglich des **Endpunkts Veränderung der Schwere der berichteten COVID-19-Symptome** stellen eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Im Rahmen der Endpunkte **Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung der berichteten COVID-19-Symptome** über 28 Tage und **Dauer des Fiebers ab dem Datum des Fieberbeginns** über 28 Tage zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Für diese Endpunkte wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Insgesamt stellen die statistisch signifikanten Unterschiede zum Endpunkt **schwerer klinischer Krankheitsverlauf** zugunsten von der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC einen bedeutsamen Vorteil für die Patient:innen dar. Für Erwachsene und Jugendliche mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen, liegt somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt **schwerer klinischer Krankheitsverlauf** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Vollständige Genesung

Hinsichtlich der **Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand** (vor der COVID-19) über 28 Tage zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,12 [0,95; 1,33]; p-Wert: 0,190).

Für den Endpunkt **vollständige Genesung** wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Neue häusliche Infektionen

Hinsichtlich des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten** über 28 Tage und über 168 Tage zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,18 [0,66; 2,09]; p-Wert: 0,581 bzw. RR [95%-KI]: 1,21 [0,74; 1,96]; p-Wert: 0,452).

Für den Endpunkt **neue häusliche Infektionen** wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Hospitalisierung

Müssen Patient:innen im Rahmen einer COVID-19 hospitalisiert werden, geschieht dies in der Regel infolge einer deutlichen Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik. Diese kann dabei ein so problematisches Ausmaß annehmen, dass eine adäquate Therapie im ambulanten Setting nicht mehr gewährleistet werden kann.

Neben der schwerwiegenden Symptomatik sind Hospitalisierungen im Rahmen einer COVID-19 zudem mit einer schlechteren Prognose sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (6). Mit Fortschreiten der Erkrankung und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung steigt die Mortalitätsrate auf 50% (6).

Ungeachtet der ursächlichen Symptomatik stellen Hospitalisierungsereignisse auch selbst eine äußerst belastende Situation und deutliche Einschränkung für die Patient:innen dar. Dies ist umso mehr für solche Patient:innen anzunehmen, deren COVID-19 einer intensivmedizinischen Behandlung bedarf.

Im Rahmen der Studie TACKLE wurden zur Erhebung der Endpunkte zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 nur solche Hospitalisierungsereignisse berücksichtigt, die mit einer mindestens 24-stündigen Akutversorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akutversorgungseinrichtung einhergegangen waren. Dies gewährleistet, dass nur

Hospitalisierungsereignisse berücksichtigt werden, die mit einer entsprechenden Schwere der Symptomatik einhergehen und nicht beispielsweise im Rahmen primär diagnostischer Zwecke erfolgt sind. Gleichzeitig stellt diese Operationalisierung vor dem Hintergrund der international durchgeführten Studie TACKLE, bei der auch zehn deutsche Zentren involviert waren, eine adäquate endpunktspezifische Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sicher.

Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art sowie Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19

Für den **kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art** über 168 Tage zeigt sich in der Studie TACKLE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,86]; p-Wert: 0,011).

Auch für die Einzelkomponente **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19** über 168 Tage zeigt sich in der Studie TACKLE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,43 [0,25; 0,75]; p-Wert: 0,003). Statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC zeigen sich in der Studie TACKLE auch für die Ereigniszeitanalyse **Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19** (HR [95%-KI]: 0,42 [0,24; 0,75]; p-Wert: 0,003) und stützen so die Ergebnisse der Responderanalysen. Die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC verhindert somit für viele Patient:innen im Anwendungsgebiet ein Fortschreiten der COVID-19 und die damit einhergehende Hospitalisierung.

Der Vorteil einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC bezüglich des Endpunkts **kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 oder Tod jeglicher Art** stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für den Endpunkt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bezüglich des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19** stellt der Vorteil einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für den Endpunkt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache

In Einklang mit den Ergebnissen zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ergaben sich in der Studie TACKLE auch für den Endpunkt **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache** über 28 Tage bzw. über 168 Tage statistisch signifikante Effekte zugunsten von einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,31; 0,84]; p-Wert: 0,008 bzw. RR [95%-KI]: 0,59 [0,38; 0,93]; p-Wert: 0,022).

Der Vorteil einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC bezüglich des Endpunkts **Anteil an Patient:innen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache** stellen eine bisher nicht erreichte

deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT dar. Für den Endpunkt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Im Rahmen der Endpunkte **Dauer der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19, Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme** und **Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation** zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Insgesamt stellen die statistisch signifikanten Unterschiede in der Studie TACKLE in den Endpunkten zur **Hospitalisierung** zugunsten der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC einen bedeutsamen Vorteil für die Patient:innen dar. Für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, liegt somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau für den Endpunkt **Hospitalisierung** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Neben der Wirksamkeit stellt die Sicherheit der Anwendung eines Arzneimittels einen elementaren Bestandteil des patientenrelevanten Nutzens eines Arzneimittels dar. Dabei muss berücksichtigt werden, dass das vorliegende Anwendungsgebiet auch Patient:innen umfasst, die teilweise schwere Vorerkrankungen haben. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgt dabei nach internationalen Standards (*Good Clinical Practice*; ICH E6) (8).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Bei Betrachtung der Gesamtraten zu UE zeigen sich in der Studie TACKLE sowohl für die **Gesamtrate SUE** sowie für die **Gesamtrate schwerer UE** statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,58 [0,38; 0,90]; p-Wert: 0,014 bzw. RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,91]; p-Wert: 0,019). Die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC führt demnach zu einer deutlichen Reduktion schwerwiegender und schwerer Komplikationen im Vergleich zur zVT.

Für die Endpunkte **Gesamtrate UE, Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen), Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen), Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen), Gesamtrate nicht-schwerer UE, Abbrüche der Studie aufgrund UE, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE** und **UE, die zum Tod führen** ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

Für die Endpunkte **UESI Gesamt, schwerwiegende UESI, schwere UESI** und **nicht-schwere UESI** ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Grundsätzlich erfolgt eine Darstellung von UE nach SOC und PT nur für solche SOC und PT, welche in einem der Studienarme bei mindestens 10 Patient:innen aufgetreten waren. Diese

sind vollständig in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargestellt. Bei diesen ergab sich in der Studie TACKLE für das **PT COVID-19-Lungenentzündung** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,43 [0,26; 0,72]; p-Wert: 0,001). Bei allen anderen UE nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Insgesamt waren SUE bestimmter SOC oder PT nur in zwei Fällen bei mindestens 10 Patient:innen eines Studienarmes aufgetreten. In der Studie TACKLE ergab sich für die **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; p-Wert: 0,005). Innerhalb dieser SOC zeigte sich zudem ein entsprechender Vorteil für das **PT COVID-19-Lungenentzündung** (RR [95%-KI]: 0,49 [0,28; 0,87]; p-Wert: 0,014).

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Insgesamt waren schwere UE bestimmter SOC oder PT nur in zwei Fällen bei mindestens 10 Patient:innen eines Studienarmes aufgetreten. Für die **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** ergab sich in der Studie TACKLE dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC (RR [95%-KI]: 0,47 [0,27; 0,82]; p-Wert: 0,008). Innerhalb dieser SOC zeigte sich zudem ein entsprechender Vorteil für das **PT COVID-19-Lungenentzündung** (RR [95%-KI]: 0,49 [0,27; 0,90]; p-Wert: 0,021).

In der Gesamtschau zeigen sich in der Studie TACKLE für die Nutzendimension **Sicherheit statistisch signifikante Effekte ausschließlich zum Vorteil** einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC.

Die im Rahmen der UE gezeigten Vorteile einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC ergeben sich dabei in der Vermeidung von SUE und schweren UE sowie dem Auftreten von Pneumonien als Folge einer SARS-CoV-2 Infektion. Diese Behandlungsunterschiede beruhen damit zu einem erheblichen Teil auf Ereignissen, die nicht primär das Nebenwirkungsprofil der Studienmedikation abbilden, sondern eher dem Krankheitsfortschritt zugeschrieben werden können und somit eher einen Wirksamkeitsunterschied widerspiegeln. Diese Behandlungsunterschiede werden daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens in der UE-Endpunktkategorie herangezogen, unterstützen aber auf der anderen Seite die signifikanten und relevanten Vorteile in der Wirksamkeit. Zusatzanalysen unter Herausrechnung krankheitsbezogener Ereignisse ergaben im Vergleich zu Placebo+SoC weder Vor- noch Nachteile im Nebenwirkungsprofil. Dennoch unterstützen die gezeigten Vorteile in der UE-Endpunktkategorie den bedeutenden Nutzen zur Verringerung der Krankheitslast durch eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC.

Subgruppenanalysen

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

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Mit der Zulassung von Tixagevimab/Cilgavimab wird das Spektrum verfügbarer Therapien im Anwendungsgebiet um eine wirksame Therapieoption auf Basis SARS-CoV-2 spezifischer rekombinanter monoklonaler Antikörper ergänzt.

Vor dem Hintergrund des aktuellen SARS-CoV-2 Infektionsgeschehens in Deutschland ist eine wichtige Eigenschaft der Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab, dass die Wirkstoffkombination auch gegen die aktuell vorherrschenden Omikron-Sublinien inklusive BA.5(+BA.4) *in vitro* wirksam ist (24-34). In einer Reihe von Studien zur neutralisierenden Wirkung gegenüber der Sublinie BA.5 und BA.4 konnte mit Ausnahme von Tixagevimab/Cilgavimab für keine der derzeit zugelassenen Antikörpertherapien eine zufriedenstellende Wirkung aufgezeigt werden.

Die Ergebnisse der Studie TACKLE sind vor allem auch deshalb von besonderer Versorgungsrelevanz, weil der weitaus überwiegende Anteil der Studienpatient:innen ein von vornherein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufgrund von diesbezüglich bekannten Risikofaktoren und Begleiterkrankungen hatte. Somit erlauben die Ergebnisse der Studie TACKLE insbesondere Aussagen für den Kreis der "vulnerablen" Patient:innen, die potenziell keinen eigenen Immunschutz oder keinen ausreichenden Immunschutz aufbauen können und/oder ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen.

Im Rahmen der Endpunkte zum schweren klinischen Krankheitsverlauf der Studie TACKLE zeigen sich patientenrelevante Vorteile einer Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC insbesondere in Form der Vermeidung eines schweren COVID-19-Krankheitsverlaufs. Dies stellt eines der wichtigsten Therapieziele im Anwendungsgebiet dar und ist vor dem Hintergrund der Operationalisierung in der Studie TACKLE gleichbedeutend mit der Vermeidung von entweder dem Auftreten einer Pneumonie (umfassend Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe mit Lungeninfiltraten), einer Hypoxämie (Sauerstoffsättigung geringer als 90% und/oder schwere Atemnot) oder dem klinischen Progress der Erkrankung auf einen Score von mindestens fünf der WHO Progressionsskala für COVID-19. Die Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC in der frühen Phase der Erkrankung erhöht demnach deutlich die Wahrscheinlichkeit, die im Rahmen eines schweren Krankheitsverlaufs äußerst belastende Symptomatik vermeiden zu können. Dies zeigt sich auch in statistisch signifikanten Effekten bei der Reduktion des Anteils der Patient:innen mit Ateminsuffizienz sowie durch eine statistisch signifikante Reduktion krankheitsbezogener UE, insbesondere des Auftretens von COVID-19-Lungenentzündungen.

Entsprechend den Vorteilen in der Vermeidung eines schweren COVID-19-Krankheitsverlaufs, führt die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Anteils an Patient:innen, die aufgrund von COVID-19 hospitalisiert werden müssen. Patient:innen, die wegen COVID-19 hospitalisiert werden müssen, haben wegen ihrer Krankheitsschwere nicht nur eine schlechtere Prognose, sondern auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Zudem sind Hospitalisierungen selbst ein äußerst belastendes Ereignis für Patient:innen.

Zusätzlich zu den deutlichen Vorteilen bei der Wirksamkeit weist die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC eine ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit auf. In der Gesamtschau der UE zeigen sich statistisch signifikante Effekte ausschließlich zum Vorteil eines Einsatzes von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber der zVT. Zwar werden entsprechende Vorteile bereits überwiegend durch die Endpunkte zur Wirksamkeit abgebildet, dennoch unterstreichen die deutlichen Vorteile den bedeutenden Nutzen zur Verringerung der Krankheitslast durch eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC. Das Ausbleiben jedweder statistisch signifikanter UE zum Nachteil von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber Placebo+SoC spricht zudem für dessen gute Verträglichkeit und Sicherheit.

Insgesamt zeigt die Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC eine in der vorliegenden Indikation bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens gegenüber der zVT. Für die Behandlung von COVID-19 mit Tixagevimab/Cilgavimab+SoC ergibt sich daher 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 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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:

- 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.

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.

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 EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung, Stand: September 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 20201-B-176. AZD7442 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer COVID-19. 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 09.09.2022]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021, in Kraft getreten am 23. März 2022. 2021.
5. Robert-Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 06. April 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 09.09.2022]
6. 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.
7. 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.
8. International Conference on 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]
9. Montgomery H, Hobbs FR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022.
10. ClinicalTrials.gov. Phase III Study of AZD7442 for Treatment of COVID-19 in Outpatient Adults (TACKLE). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04723394>. [Zugriff am: 09.09.2022]
11. EU Clinical Trials Register. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005315-44. [Zugriff am: 09.09.2022]

12. ICTRP. EUCTR2020-005315-44-HU - Titel: Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Treatment of COVID-19 in Outpatient Adults. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005315-44-HU>. [Zugriff am: 09.09.2022]
13. ICTRP. EUCTR2020-005315-44-IT - Titel: Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Treatment of COVID-19 in Outpatient Adults. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005315-44-IT>. [Zugriff am: 09.09.2022]
14. ICTRP. JPRN-jRCT2031200368 - Titel: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200368>. [Zugriff am: 15.09.2022]
15. ICTRP. PER-008-21 - Titel: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-008-21>. [Zugriff am: 15.09.2022]
16. ClinicalTrials.gov. ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19. 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518410>. [Zugriff am: 09.09.2022]
17. ICTRP. NCT04518410 - Titel: ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04518410>. [Zugriff am: 16.09.2022]
18. AstraZeneca AB. Primary Clinical Study Report. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442 for the Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults. 2022.
19. AstraZeneca AB. ACTIV-2/A5401–Adaptive Platform Treatment Trial for Outpatients with COVID-19 (Adapt Out COVID). 2022.
20. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR) - Evusheld (Tixagevimab/Cilgavimab). Stand: 15.09.2022
21. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 26.11.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=E5C0C0DE398A059107466B5B7B61D2F8.internet061?nn=13490888. [Zugriff am: 09.09.2022]
22. Robert-Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median Stand: 31.08.2022 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html. [Zugriff am: 02.09.2022]
23. Bundesministerium für Gesundheit. Rauchen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html>. [Zugriff am: 09.09.2022]

24. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Huang Y, Wang M, et al. Antibody Evasion Properties of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages. *Nature*. 2022:10.1038/s41586-022-04594-4. 3 Mar. 2022.
25. Touret F, Baronti C, Pastorino B, Villarroel PMS, Ninove L, Nougairède A, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2. 2022.
26. Zhou H, Tada T, Dcosta BM, Landau NR. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 by Therapeutic Monoclonal Antibodies. *bioRxiv*. 2022:2022.02.15.480166.
27. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022.
28. Case JB, Mackin S, Errico J, Chong Z, Madden EA, Guarino B, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *bioRxiv*. 2022:2022.03.17.484787.
29. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022.
30. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, Fujita S, Uriu K, Ito J, et al. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):942-3.
31. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022.
32. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Cossmann A, Stankov MV, et al. Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *Lancet Infect Dis*. 2022.
33. AstraZeneca AB. New data published in The New England Journal of Medicine show Evusheld retains neutralising activity against Omicron subvariants, including BA.5. 2022. Verfügbar unter: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/statements/2022/evusheld-retains-neutralising-activity-against-omicron-subvariants.html>. [Zugriff am: 01.09.2022]
34. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab), revised Jun; Stand: 01.09.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/154701/download>. [Zugriff am: 01.09.2022]
35. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
36. Zhou TT, Wei FX. Primary stratification and identification of suspected Corona virus disease 2019 (COVID-19) from clinical perspective by a simple scoring proposal. *Mil Med Res*. 2020;7(1):16.
37. 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.
38. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten, Stand: 15.7.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html. [Zugriff am: 02.09.2022]

39. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
40. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9:CD013825.
41. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, Stand: 04. Februar 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf. [Zugriff am: 09.09.2022]

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 1947 to 2022 September 21 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.09.2022	
Zeitsegment	1947 to 2022 September 21	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(AZD7442 or AZD-7442 or AZD 7442 OR evusheld).mp.	80
2	cilgavimab plus tixagevimab/ or cilgavimab/ or Cilgavimab.mp.	202
3	(AZD8895 or AZD-8895 or AZD 8895).mp.	28
4	(AZD1061 or AZD-1061 or AZD 1061).mp.	30
5	1 or 2 or 3 or 4	209

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to September 21, 2022 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.09.2022	
Zeitsegment	1946 to September 21, 2022	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(AZD7442 or AZD-7442 or AZD 7442 OR evusheld).mp.	38
2	cilgavimab plus tixagevimab/ or cilgavimab/ or Cilgavimab.mp.	64
3	(AZD8895 or AZD-8895 or AZD 8895).mp.	11
4	(AZD1061 or AZD-1061 or AZD 1061).mp.	14
5	1 or 2 or 3 or 4	81

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2022 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.09.2022	
Zeitsegment	August 2022	
Suchfilter	keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(AZD7442 or AZD-7442 or AZD 7442 OR evusheld).mp.	17
2	cilgavimab plus tixagevimab/ or cilgavimab/ or Cilgavimab.mp.	8
3	(AZD8895 or AZD-8895 or AZD 8895).mp.	12
4	(AZD1061 or AZD-1061 or AZD 1061).mp.	12
5	1 or 2 or 3 or 4	20

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	22.09.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD 7442 OR cilgavimab OR tixagevimab OR AZD8895 OR AZD-8895 OR AZD 8895 OR AZD1061 OR AZD-1061 OR AZD 1061 OR evusheld
Treffer	22

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.09.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD 7442 OR cilgavimab OR tixagevimab OR AZD8895 OR AZD-8895 OR AZD 8895 OR AZD1061 OR AZD-1061 OR AZD 1061 OR evusheld
Treffer	30

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/
Datum der Suche	22.09.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD 7442 OR cilgavimab OR tixagevimab OR AZD8895 OR AZD-8895 OR AZD 8895 OR AZD1061 OR AZD-1061 OR AZD 1061 OR evusheld
Treffer	49 Treffer über 30 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Mahase E., (et al.), 2021, Covid-19: AstraZeneca says its antibody drug AZD7442 is effective for preventing and reducing severe illness., BMJ (Clinical research ed.). 375 (pp n2860), 2021. Date of Publication: 19 Nov 2021., (Clinical research ed.)375 (pp n2860)	A7 anderer Publikationstyp

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 Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7
clinicaltrials.gov	22	20 (Position 1-20)	2
EU-CTR	30	29 (Position 21-49)	1
ICTRP	30	25 (Position 50-74)	5
Summe	$\Sigma=82$	$\Sigma=74$	$\Sigma=8$

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT04315948	Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04315948	A1 Abweichende Population
(2)	NCT04501978	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501978	A1 Abweichende Population
(3)	NCT04507256	AZD7442 - a Potential Combination Therapy for the Prevention and Treatment of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04507256	A1 Abweichende Population
(4)	NCT04625725	Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04625725	A1 Abweichende Population
(5)	NCT04625972	Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Post- Exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04625972	A1 Abweichende Population
(6)	NCT04896541	Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04896541	A1 Abweichende Population
(7)	NCT05166421	Study to Evaluate Pharmacokinetic Comparability Between AZD7442 Co-formulation (AZD8895 + AZD1061) vs AZD8895 and AZD1061 Individually in Adult Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05166421	A1 Abweichende Population
(8)	NCT05184062	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AZD7442 in Chinese Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05184062	A1 Abweichende Population
(9)	NCT05216588	Pre-exposure Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) by Monoclonal Antibodies With Early Access Authorization in Immunocompromised Patients. A Prospective Cohort.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05216588	A1 Abweichende Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(10)	NCT05234398	TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB Protection of Covid-19 in Transplanted Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05234398	A1 Abweichende Population
(11)	NCT05271929	Early High-Titre Convalescent Plasma in Clinically Vulnerable Individuals With Mild COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05271929	A2 Abweichende Intervention
(12)	NCT05281601	AZD7442 Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Evaluation in Pediatrics. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05281601	A5 Abweichender Studientyp
(13)	NCT05315323	Clinical Use of EVUSHELD as Pre-exposure Prophylaxis in Real-world Setting in Gulf Cooperation Council Countries. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05315323	A1 Abweichende Population
(14)	NCT05321394	Non-inferiority Trial on Treatments in Early COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05321394	A3 Abweichende Vergleichstherapie
(15)	NCT05375760	A Randomized, Open-label, Dose-ranging Study in Adults and Pediatric Individuals ≥ 12 Years of Age to Assess the Safety, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AZD7442, for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05375760	A1 Abweichende Population
(16)	NCT05437289	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AZD7442 in Healthy Chinese Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05437289	A1 Abweichende Population
(17)	NCT05438498	Real World Evaluation of the Effectiveness of AZD7442 for Prevention of SARS-CoV-2. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05438498	A5 Abweichender Studientyp
(18)	NCT05439044	A Real-World Study of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05439044	A5 Abweichender Studientyp
(19)	NCT05461378	PREP (Pre-Exposure Prophylaxis) of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05461378	A5 Abweichender Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(20)	NCT05465876	Passive Antibodies Against COVID-19 With EVUSHELD in Vaccine Non-responsive CLL. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.09.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05465876	A5 Abweichender Studientyp
EU-CTR			
(21)	2021-006056-13	Open-Label, Uncontrolled, Single dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of AZD7442 in Pediatric Participants Aged \geq 29 weeks Gestational Age to < 18 years. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006056-13	A5 Abweichender Studientyp
(22)	2022-000905-29	Temporal kinetics of antibody and cellular response markers and relative impact of revaccination in patients recovered from COVID-19 after treatment with monoclonal antibodies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000905-29	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
(23)	2018-003832-57	DOLAF- An international multicenter phase II trial of Durvalumab (MEDI4736) plus OLaparib plus Fulvestrant in metastatic or locally advanced ER-positive, HER2-negative breast cancer patients select [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003832-57	A2 Abweichende Intervention
(24)	2021-002927-39	Preventive strategies against SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients: Intervention A – vaccination: Single blinded randomized controlled trial on BNT162b2 or mRNA-1273 (mRNA) vs Ad26COVS1 or C [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002927-39	A1 Abweichende Population
(25)	2020-004356-16	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 a [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004356-16	A1 Abweichende Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(26)	2020-000936-23	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000936-23	A1 Abweichende Population
(27)	2020-004719-28	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 a [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004719-28	A1 Abweichende Population
(28)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005074-11	A1 Abweichende Population
(29)	2019-002474-30	PERSONALIZED MOLECULAR DRIVEN SURGERY ACCORDING TO BRCA MUTATIONAL STATUS IN ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER PATIENTS WITH HIGH TUMOR LOAD. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002474-30	A1 Abweichende Population
(30)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002687-65	A1 Abweichende Population
(31)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002403-34	A1 Abweichende Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(32)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003698-42	A1 Abweichende Population
(33)	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 loca [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003677-21	A1 Abweichende Population
(34)	2014-001858-41	A Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of AZD6094 (HMPL-504) in Patients With Papillary Renal Cell Carcinoma (PRCC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001858-41	A1 Abweichende Population
(35)	2011-003718-18	Proof-of-concept study of AZD 4547 in patients with FGFR1 or FGFR2 amplified tumours. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003718-18	A1 Abweichende Population
(36)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002811-13	A1 Abweichende Population
(37)	2013-001652-36	Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A1 Abweichende Population
(38)	2019-003324-20	Saracatinib trial TO Prevent FOP. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003324-20	A1 Abweichende Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(39)	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 (PR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005555-27	A1 Abweichende Population
(40)	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 maintena [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001346-41	A1 Abweichende Population
(41)	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 Pa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36	A1 Abweichende Population
(42)	2014-005596-90	Comparison of femoral nerve block with posterior capsule infiltration versus anterior and posterior capsule infiltration after total knee replacement.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005596-90	A1 Abweichende Population
(43)	2007-005424-33	Epidural analgesia versus Remifentanyl PCA during labour. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005424-33	A1 Abweichende Population
(44)	2013-003073-10	A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	A1 Abweichende Population
(45)	2020-003278-37	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients with COVID-19. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003278-37	A1 Abweichende Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(46)	2010-024249-59	Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ularitide (Urodilatin) Intravenous Infusion in Patients Suffering from Acute Decomp [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024249-59	A1 Abweichende Population
(47)	2015-002677-38	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	A1 Abweichende Population
(48)	2004-000472-14	A multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of four different doses of Org 50081 in the treatment of moderate to severe va [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000472-14	A1 Abweichende Population
(49)	2005-000158-61	A Phase III, 12-Week, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of GW406381, 5mg, 10mg, 25mg, and [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000158-61	A1 Abweichende Population
ICTRP			
(50)	EUCTR20-000936-23-BE	Safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults (Discovery). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000936-23-BE	A1 Abweichende Population
(51)	EUCTR20-004356-16-BE	Phase III, double-blinded study using AZD7442 or Placebo for the prevention of COVID-19 disease in adults who have not been exposed to COVID-19 infection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004356-16-BE	A1 Abweichende Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(52)	EUCTR2020-004356-16-GB	Phase III, double-blinded study using AZD7442 or Placebo for the prevention of COVID-19 disease in adults who have not been exposed to COVID-19 infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004356-16-GB	A1 Abweichende Population
(53)	EUCTR2020-004719-28-GB	Phase III, double-blinded study using AZD7442 or Placebo for the prevention of COVID-19 disease in adults who have been potentially exposed to COVID-19". ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004719-28-GB	A1 Abweichende Population
(54)	EUCTR2021-002927-39-AT	Preventive strategies against SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients: Intervention A - vaccination: Study to test if vaccination with Ad26COVS1 or ChAdOx1-S results in a better immune response compared to a third dose of BNT162b2 or mRNA-1273 in kidney transplant recipients who did not develop an immune response following previous vaccination against COVID-19 Intervention B - monoclonal SARS-CoV-2 antibody cocktail in kidney transplant recipients not responding to vaccination. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002927-39-AT	A1 Abweichende Population
(55)	JPRN-jRCT2071200111	A Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AZD7442 in Healthy Japanese Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071200111	A1 Abweichende Population
(56)	NCT04315948	Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04315948	A1 Abweichende Population
(57)	NCT04501978	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501978	A1 Abweichende Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(58)	NCT04507256	AZD7442 - a Potential Combination Therapy for the Prevention and Treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04507256	A1 Abweichende Population
(59)	NCT04625725	Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04625725	A1 Abweichende Population
(60)	NCT04625972	Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Post- Exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04625972	A1 Abweichende Population
(61)	NCT04896541	Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04896541	A1 Abweichende Population
(62)	NCT05166421	Study to Evaluate Pharmacokinetic Comparability Between AZD7442 Co-formulation (AZD8895 + AZD1061) vs AZD8895 and AZD1061 Individually in Adult Healthy Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166421	A1 Abweichende Population
(63)	NCT05184062	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AZD7442 in Chinese Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05184062	A1 Abweichende Population
(64)	NCT05234398	TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB Protection of Covid-19 in Transplanted Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234398	A1 Abweichende Population
(65)	NCT05281601	AZD7442 Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Evaluation in Pediatrics. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05281601	A5 Abweichender Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(66)	NCT05315323	Clinical Use of EVUSHELD as Pre-exposure Prophylaxis in Real-world Setting in Gulf Cooperation Council Countries. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05315323	A1 Abweichende Population
(67)	NCT05321394	Non-inferiority Trial on Treatments in Early COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05321394	A3 Abweichende Vergleichstherapie
(68)	NCT05375760	A Randomized, Open-label, Dose-ranging Study in Adults and Pediatric Individuals = 12 Years of Age to Assess the Safety, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AZD7442, for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05375760	A1 Abweichende Population
(69)	NCT05406375	Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05406375	A1 Abweichende Population
(70)	NCT05437289	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AZD7442 in Healthy Chinese Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05437289	A1 Abweichende Population
(71)	NCT05438498	Real World Evaluation of the Effectiveness of AZD7442 for Prevention of SARS-CoV-2. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05438498	A5 Abweichender Studientyp
(72)	NCT05461378	PREP (Pre-Exposure Prophylaxis) of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05461378	A5 Abweichender Studientyp
(73)	NCT05465876	Passive Antibodies Against COVID-19 With EVUSHELD in Vaccine Non-responsive CLL. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05465876	A5 Abweichender Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(74)	TCTR20220801004	Real world Effectiveness of Tixagevimab-cilgavimab for COVID-19 Prevention in Thai Solid Organ Transplant Recipients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.09.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20220801004	A5 Abweichender Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 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 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TACKLE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie TACKLE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie, die Wirksamkeit und die Sicherheit einer Einzeldosis von Tixagevimab/Cilgavimab +SoC zur Behandlung von COVID-19 bei nicht hospitalisierten Erwachsenen untersucht.</p> <p>Das primäre Zielkriterium ist die Bestimmung, ob Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich gegeben zu SoC, hinsichtlich der Prävention von schwerem COVID-19-Verlauf oder Tod aus jeglicher Ursache bis zum Tag 29 der Studie überlegen ist.</p> <p>Nullhypothese H_0: $RRR [Tixa/Cilga:Placebo] = 0$</p> <p>Alternativhypothese: H_1: $RRR [Tixa/Cilga:Placebo] \neq 0$</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte Phase 3-Studie</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:1</p> <p>Es handelt sich um eine ereignisgesteuerte Studie, bei der die primäre Analyse 30 Tage nach dem Auftreten von etwa 43 primären Endpunktereignissen in der primären Analysepopulation eingeleitet wird. Die Anzahl der Ereignisse kann höher sein, wenn die Häufigkeit der Ereignisse von den bisherigen Erwartungen abweicht.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderung 1 vom 22.12.2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurden Vorgaben hinzugefügt, welche zu befolgen sind, wenn Patient:innen für einen COVID-19-Impfstoff in Frage kommen. <p><u>Änderung 2 vom 26.02.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Ausschluss von schwangeren oder stillenden Patientinnen wurde aus dem Protokoll gestrichen. - Die Studie wurde auf 15 Monate verlängert, sodass die Bewertung der Sicherheit und eine optionale Serumprobe für PK, ADA und nAb am Tag 457 hinzugefügt werden kann. Die Endpunkte der Studie wurden entsprechend angepasst - Änderung des Ansatzes für das sequenzielle Testen für die Wirksamkeitsanalysen - Es wurden Angaben hinzugefügt, die bestätigen, dass Patient:innen bei Bedarf und gemäß den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bestimmungen der örtlichen Gesundheitsbehörde Prüfpräparate für COVID-19 erhalten können.</p> <p><u>Änderung 3 vom 10.03.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterium: Schwangere und stillende Patientinnen sind von der Studie ausgeschlossen <p><u>Änderung 4 vom 31.03.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Interimanalyse wurde gestrichen und die primäre Analyse so angepasst, dass sie 30 Tage nach Auftreten des 52. Ereignisses erfolgt. <p><u>Änderung 5 vom 21.04.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurden weitere Richtlinien bereitgestellt, was unter vorübergehende Einrichtungen oder alternative Betreuungsorte für die Betreuung von Patient:innen mit schwerer COVID 19 zu verstehen ist. <p><u>Änderung 6 vom 05.07.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die primäre Analysepopulation wurde präzisiert, um sicherzustellen, dass die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC zur Behandlung von COVID-19 nur bei nicht hospitalisierten Erwachsenen untersucht wird. - Die statistische Power wurde von 95% auf 90% reduziert, sodass sich die Zahl der für die primäre Analyse erforderlichen Ereignisse verringert hat. - Die primäre Analyseverfahren wurde auf den Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Ansatz geändert. - Es wurden alternative Schätzer für die primäre Wirksamkeitspopulation hinzugefügt, um die Wirksamkeit in klinisch wichtigen Teilpopulationen zu bewerten, die in kürzlich veröffentlichten Daten identifiziert wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 18 Jahre 2. Dokumentierter positiver SARS-CoV-2 molekularer Test aus einer Probe, die ≤ 3 Tage vor Aufnahme in die Studie entnommen wurde 3. WHO-Score der klinischen Progressionsskala für COVID-19 von >1 und <4 4. Leichte bis mittelschwere COVID-19-Symptome ≤ 7 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Subjektives Fieber oder fiebriges Gefühl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Husten • Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden in Ruhe oder bei Aktivität • Halsschmerzen • Körperliche Schmerzen oder Muskelschmerzen/Muskelkater • Ermüdung • Kopfschmerzen • Schüttelfrost • Nasale Obstruktion oder verstopfte Nase • Nasenausfluss • Neuer Verlust von Geschmack oder Geruch • Übelkeit oder Erbrechen • Diarrhoe • Dokumentierte Körpertemperatur > 37,8°C/100°F • Neu auftretende Verwirrtheit (nur bei Teilnehmern ≥ 60 Jahre) • Appetitlosigkeit oder verringerte Nahrungsaufnahme (nur bei Teilnehmern ≥ 60 Jahre) • Erhöhter Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff (nur für Teilnehmer, die zu Beginn der Behandlung zusätzlichen Sauerstoff erhielten) <p>5. Eines oder mehrere der folgenden Symptome müssen innerhalb von 24 Stunden vor dem ersten Tag der Studie vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Husten • Halsschmerzen • Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden in Ruhe oder bei Aktivität • Körperliche Schmerzen oder Muskelschmerzen/Muskelkater • Ermüdung • Kopfschmerzen • Schüttelfrost • Nasale Obstruktion oder verstopfte Nase • Nasenausfluss • Übelkeit oder Erbrechen • Diarrhoe • Neuer Verlust von Geschmack oder Geruch <p>6. Sauerstoffsättigung von ≥ 92%, die innerhalb von 24 Stunden vor Tag 1 in Ruhe gemessen wurde, es sei denn, der potenzielle Patient erhält regelmäßig chronischen zusätzlichen Sauerstoff aufgrund einer zugrunde liegenden Lungenerkrankung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Keine Teilnahme an anderen Studien zur Behandlung von COVID-19 oder SARS-CoV-2 während der Studie bis zum Krankenhausaufenthalt oder 28 Tage nach Beginn der Studie</p> <p>8. Verwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen</p> <p>9. In der Lage, die Anforderungen der Studie zu verstehen und zu befolgen (ggf. mit Unterstützung durch einen Betreuer, einen Stellvertreter oder einen gesetzlich bevollmächtigten Vertreter), basierend auf der Einschätzung des Prüfers/der Prüferin.</p> <p>10. Falls möglich: Vorliegen einer Einverständniserklärung vor Studienaktivitäten</p> <p>Mindestens 60% der Patient:innen erfüllen die Protokolldefinition eines hohen Risikos für das Fortschreiten zu einer schweren COVID-19.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frühere oder aktuelle Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 2. Aktuelle, notwendige Hospitalisierung oder sofortige medizinische Behandlung in einer Klinik oder Notaufnahme nach Urteil des Prüfarztes/der Prüferin 3. Frühere Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktion oder schwere unerwünschte Reaktion nach Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers 4. Jegliche vorherige Verabreichung eines in der Erprobung befindlichen oder zugelassenen Impfstoffs oder eines anderen mAb/Biologikums, das für die Prävention von SARS-CoV-2 oder COVID-19 indiziert ist, oder eine erwartete Verabreichung unmittelbar nach der Aufnahme in die Studie 5. Derzeitige Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder voraussichtlich bevorstehende Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung 6. Klinisch signifikante Blutungsstörung oder eine Vorgeschichte mit signifikanten Blutungen oder Blutergüssen nach i. m. Injektionen oder Venenpunktion 7. Jede andere signifikante Krankheit, Störung oder Befund, der das Risiko für den Patienten aufgrund der Teilnahme an der Studie signifikant erhöhen, die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen könnte. 8. Bekannte Allergie/Überempfindlichkeit oder eine Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Studienmedikation 9. Jede Komorbidität, die innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn einen chirurgischen Eingriff erfordert oder die innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn als lebensbedrohlich eingestuft wird

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Einnahme von verbotenen Medikamenten innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, vor Beginn der Studie</p> <p>11. Erhalt einer rekonvaleszenten COVID-19-Plasmabehandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Studienbeginn</p> <p>12. Verabreichung von systemischen Steroiden (z. B. Prednison, Dexamethason) oder inhalativen Steroiden innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn, es sei denn, eine stabile Dosis wird für eine chronische Erkrankung verwendet</p> <p>13. Einnahme von Studienmedikamenten in den vorangegangenen 90 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, oder voraussichtliche Einnahme von Studienmedikationen während der Nachbeobachtungszeit der Studie oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie</p> <p>14. Entscheidung des Prüfers/der Prüferin, dass der Patient/die Patientin nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass der Patient die Studienverfahren, Einschränkungen und Anforderungen einhält.</p> <p>15. Vorherige Randomisierung in die Studie</p> <p>16. Nur für Frauen: Schwangerschaft (bestätigt durch einen positiven Schwangerschaftstest) oder stillen.</p> <p>17. Blutentnahme von mehr als insgesamt 450 mL aus einem beliebigen Grund innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung.</p> <p>18. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie</p> <p>19. In Ländern, die aus rechtlichen oder ethischen Gründen die Aufnahme von Patient:innen ausschließen, die nicht in der Lage sind, ihre eigene informierte Zustimmung zu erteilen, sind diese Patient:innen ausgeschlossen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 95 Zentren in 14 Ländern: Argentinien, Brasilien, Tschechien, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien, Ukraine und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>1. Tixagevimab/Cilgavimab (einmalig 600 mg an Tag 1 angewendet als zwei separate, aufeinander-folgende i. m. Injektionen von je 300 mg Tixagevimab und Cilgavimab) als Zusatztherapie zu SoC</p> <p>2. Placebo (i. m., an Tag 1 injiziert) bestehend aus 0,9%iger Kochsalzlösung als Zusatztherapie zu SoC</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre, kombinierte Endpunkt ist definiert als schwere COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 29.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer:in) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> - Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID oder Tod jeglicher Art bis Tag 169 - Anteil an Patient:innen mit Ateminsuffizienz, definiert als Bedarf an mechanischer Beatmung, ECMO, nicht-invasiver Beatmung oder Sauerstoffzufuhr über eine <i>High-Flow</i>-Nasenanüle - COVID-19-Symptomschwere-Bewertungen auf der Grundlage von Symptomschwere-Scores bis Tag 29. Jedes Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet - Verschlechterung eines oder mehrerer COVID-19-assoziiertes Symptome bis zu Tag 29 zu einem schlechteren Zustand als im Symptomtagebuch der Patient:innen bei Studienbeginn - Nachweis (nachweisbar vs. nicht nachweisbar) von Menge und Veränderung der SARS-CoV-2 RNA aus Nasenabstrichen bis Tag 29 gegenüber Baseline - Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) bis Tag 29 - Dauer des Fiebers bis Tag 29, definiert als der letzte Tag im Symptomtagebuch bei denen eine Temperatur von mehr als 37,8°C gemessen wurde oder ein potenziell fiebersenkendes Medikament wie Paracetamol oder Ibuprofen eingenommen wurde - Serumkonzentration und Pharmakokinetik - Inzidenz von ADA zu Tixagevimab/Cilgavimab im Serum im Laufe der Zeit. <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patient:innen mit neuer SARS-CoV-2 Positivität bei Haushaltskontakten bis Tag 29 bzw. Tag 169 - GMT und GMFR in SARS-CoV-2 Nukleokapsid-Antikörper - GMT und GMFR in nasalen Zytokinen - Intrazelluläre Zytokinfärbung und Durchflusszytometrie für zellvermittelte Immunreaktionen bis Tag 29 - Hämatologie, Chemie, Gerinnung und Entzündungsmarker (explorative Serum-/Plasmaprobe) - Schlechtesten klinischen Zustand bei hospitalisierten Patient:innen - Dauer der Hospitalisierung - Anteil an Patient:innen mit Intensivstation-Aufnahme - Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation - Art der Hospitalisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Genotypische Analyse des Virus im Zeitverlauf und phänotypische Charakterisierung behandlungsbedingter Mutationen - Nachweis (nachweisbar bzw. nicht nachweisbar) und Gehalt von SARS-CoV-2 RNA im Blut. <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es sollen ca. 1700 Patient:innen in einem 1:1 Verhältnis zu 600 mg Tixagevimab/Cilgavimab+SoC oder Placebo+SoC randomisiert werden.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war die Bestimmung der Überlegenheit von Tixagevimab/Cilgavimab+SoC gegenüber Placebo+SoC hinsichtlich der Behandlung von nicht hospitalisierten COVID-19-Patient:innen, gemessen durch eine relative Verringerung der Inzidenz von schwerer COVID-19 oder Tod zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die primäre Analyse wird durchgeführt, sobald 43 Ereignisse bzgl. des primären Endpunkts beobachtet wurden.</p> <p>Die Studie hat eine Aussagekraft von mindestens 90%, um eine relative Risikoreduktion (RRR) von 65% bei einer Inzidenz von schwerem COVID-19/Tod in der Tixagevimab/Cilgavimab+SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo+SoC-Gruppe nachzuweisen, unter der Annahme, dass die Inzidenz von schweren COVID-19/Tod in der Placebo+SoC-Gruppe 4,6% beträgt</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>Die Zuteilung zu den zwei Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit ab Auftreten der Symptome (≤ 5 Tage versus >5 Tage) • Hohes Risiko versus geringes Risiko eines Fortschreitens zu schwerem COVID-19.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Randomisierung erfolgt mittels zentralisierter Blockrandomisierung.
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	Da Tixagevimab/Cilgavimab und Placebo vor der Verabreichung der Dosis (aufgrund von Unterschieden im Behälterverschluss) visuell voneinander zu unterscheiden sind, wird die Studienmedikation von einem nicht verblindeten Pharmazeuten im Studienzentrum verabreicht. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, ist eine Spritzenabdeckung erforderlich.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunkts:</u> Der primäre Endpunkt der Studie ist ein binäres Ergebnis, bei dem ein Patient entweder mit schweren COVID-19-Symptomen oder mit Tod aus jeglicher Ursache eingestuft wird, oder nicht. Es soll nachgewiesen werden, dass Tixagevimab/Cilgavimab+SoC einer Behandlung mit Placebo+SoC diesbezüglich überlegen ist. Gemessen wird dies durch die relative Risikoreduktion (RRR). Nullhypothese H_0 : $RRR [Tixa/Cilga:Placebo] = 0$ Alternativhypothese: H_1 : $RRR [Tixa/Cilga:Placebo] \neq 0$ mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%. Die Grundlage für diese Analyse stellt das mFAS dar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Folgende Analysesets wurden in der Studie herangezogen:</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u> Das FAS enthält alle randomisierten Patient:innen. Patient:innen werden gemäß der Behandlung ausgewertet, zu der sie zugeteilt wurden.</p> <p><u>Modifiziertes Full Analysis Set (mFAS):</u> Alle Patient:innen aus dem FAS, die die Studienmedikation ≤7 Tage nach Symptombeginn erhielten und bei Studienbeginn (≤ Tag 1) nicht zur Isolierung hospitalisiert waren.</p> <p><u>Early Intervention Analysis Set:</u> Alle Patient:innen aus dem mFAS, die die Studienmedikation ≤5 Tage nach Symptombeginn erhielten.</p> <p><u>Seronegative Analysis Set:</u> Alle Patient:innen aus dem mFAS, die zu Studienbeginn seronegativ waren.</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS):</u> Alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, werden in das SAS eingeschlossen. Die Patient:innen werden gemäß der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.</p> <p><u>PK Analysis Set:</u> Alle Patient:innen, für die ein angemessenes PK Profil, eine messbare Arzneimittelkonzentration von Tixagevimab/Cilgavimab, erhalten wurde. Bei ihnen wird davon ausgegangen, dass die PK-Blutproben nicht durch Faktoren wie Protokollverletzungen verzerrt wurden und mindestens eine quantifizierbare Serum-PK-Beobachtung nach der Verabreichung der Dosis vorliegt.</p> <p><u>Virology Analysis Set:</u> Alle randomisierten Patient:innen aus Kohorte 1 für eine genauere virologische und immunologische Untersuchung sind in diesem Datensatz eingeschlossen.</p> <p><u>ADA Evaluable Analysis Set:</u> Der auswertbare ADA Analysesatz enthält alle Patient:innen aus SAS, die ein nicht fehlendes Tixagevimab/Cilgavimab ADA-Basisergebnis und mindestens ein nicht fehlendes Tixagevimab/Cilgavimab ADA-Ergebnis nach der Baseline haben.</p> <p><u>nAB Evaluable Analysis Set:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle randomisierte Patient:innen aus dem SAS, die mindestens eine quantifizierbaren Serumtiter nach der Verabreichung aufweisen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für folgende Merkmale wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter <ul style="list-style-type: none"> o ≤65 Jahre vs. >65 Jahre o <75 Jahre vs. ≥75 Jahre o < 80 Jahre vs. ≥ 80 Jahre - Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) - Abstammung (Ureinwohner:innen Nordamerikas vs. Asiat:innen vs. Schwarze oder Afroamerikaner:innen vs. Ureinwohner:innen Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner:innen vs. Kaukasier:innen vs. Andere) - Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch) - Region (US vs. Europa vs. Lateinamerika vs. Asien) - Zeit von Symptombeginn bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis <ul style="list-style-type: none"> o ≤ 5 Tage vs. >5 Tage o ≤ 3 Tage vs. >3 Tage o Quartile: 25% vs. 50% vs. 75% - Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (Niedrig vs. Hoch) - Komorbidität (mindestens eine Komorbidität vs. keine Komorbidität) - Ausgangswert von Vitamin D (30 ng/mL vs. ≥30 ng/mL) - Ausgangswert von Zink (< 100 µg/dL vs. ≥100 µg/dL) - SoC (Antivirale Therapie vs. Antivirale Therapie, nicht gegen COVID-19 vs. immunbasierte Therapie vs. Kortikosteroide vs. ergänzende Therapie vs. Andere vs. keine) - Serum-Status bzgl. SARS-CoV-2 zu Studienbeginn (Positiv vs. Negativ) - Wirksamkeit nach Virusvariante (falls möglich)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	<p>Tixagevimab/Cilgavimab+SoC vs. Placebo+SoC</p> <p>a) 456 vs. 454 b) 452 vs. 451 c) 413 vs. 421</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten teilnehmenden Person: 29.01.2021 Letzte Visite der letzten teilnehmenden Person: Laufende Studie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

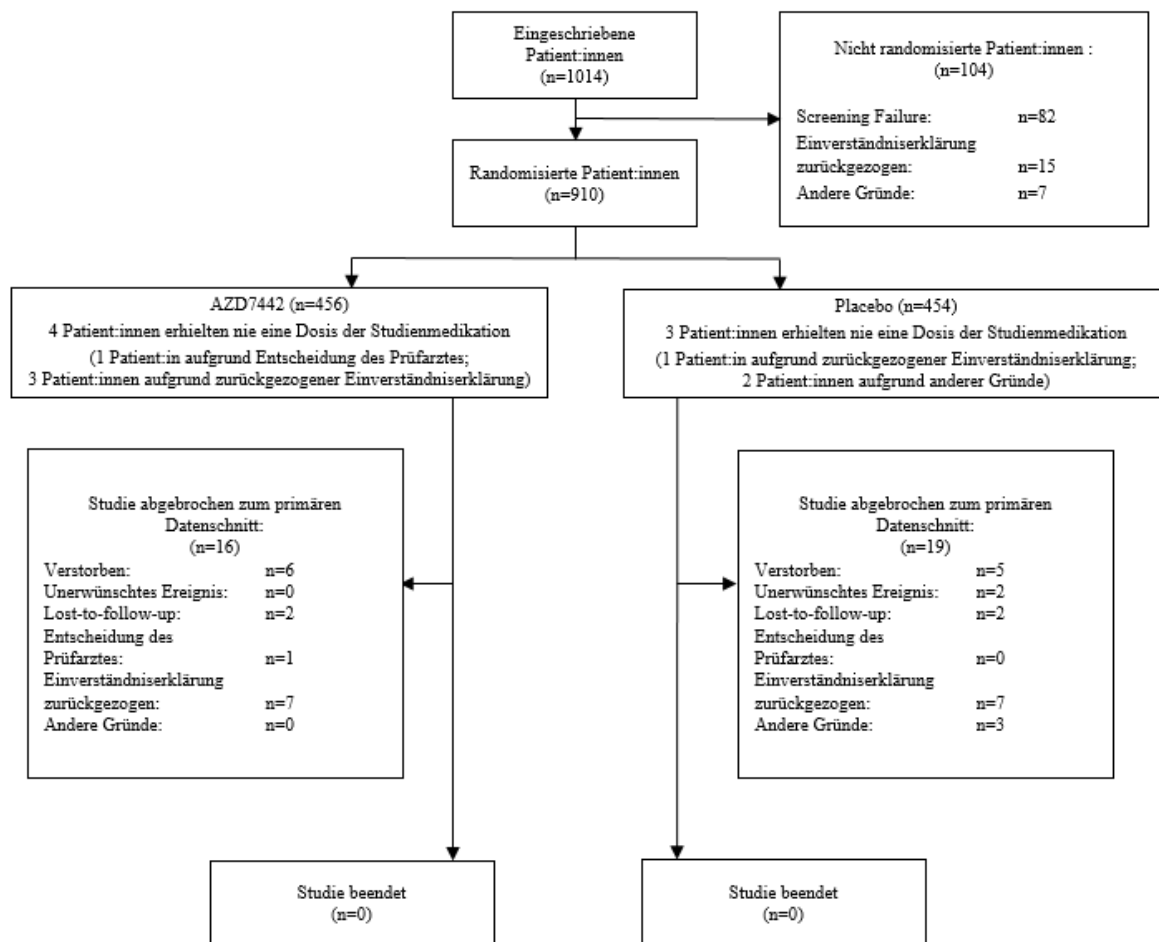


Abbildung 4-32: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TACKLE

Bei der Studie TACKLE handelt es sich um eine laufende Studie, es hat noch keine:r der Studienteilnehmer:innen die Studie beendet.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACTIV-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ACTIV-2 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, adaptive Phase II/III-Studie, die Wirksamkeit und die Sicherheit von unterschiedlichen Prüfpräparaten zur Behandlung von COVID-19 bei nicht hospitalisierten Erwachsenen untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte, adaptive Phase 2/3-Studie. Das adaptive Studiendesign ermöglicht es im Laufe der Studie Prüfpräparate hinzuzufügen und zu entfernen, um neue Prüfpräparate im Vergleich zu Placebo innerhalb des Studiensettings zu testen. Wenn zwei oder mehr neue Wirkstoffe gleichzeitig getestet werden, wird das gleiche Placebo verwendet, sofern dies möglich ist. Zuteilungsverhältnis: 1:1 (jeweiliges Prüfpräparat vs. Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit und Bereitschaft der Patient:innen (oder des gesetzlich bevollmächtigten Vertreters), vor Beginn der Studie eine Zustimmung zu erteilen. 2. ≥ 18 Jahre 3. Dokumentation einer im Labor bestätigten SARS-CoV-2 Infektion, die durch einen Molekular- (Nukleinsäure-) oder Antigentest aus einer beliebigen Atemwegsprobe festgestellt wurde, die ≤ 240 Stunden vor Studienbeginn entnommen und in einer US-amerikanischen Klinik oder Labor mit CLIA-Zertifizierung oder einer gleichwertigen Zertifizierung oder einem nicht US-amerikanischen von DAIDS zugelassenen Labor durchgeführt wurde. 4. Der Beginn der Studienbehandlung darf nicht mehr als 7 Tage nach dem selbstberichteten Auftreten von COVID-19-bezogenen Symptomen oder gemessenem

		<p>Fieber liegen. Patient:innen mussten mindestens eines der folgenden Symptome vorweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjektives Fieber oder fiebriges Gefühl • Husten • Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden in Ruhe oder bei Aktivität • Halsschmerzen • Schmerzen im Körper oder Muskelschmerzen/Muskelkater • Müdigkeit • Kopfschmerzen • Schüttelfrost • Obstruktion oder Verstopfung der Nase • Nasenausfluss • Verlust von Geschmack oder Geruch • Übelkeit oder Erbrechen • Diarrhoe • dokumentierte Körpertemperatur >38°C <p>5. Eines oder mehrere der folgenden Symptome, die innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studie aufgetreten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjektives Fieber oder fiebriges Gefühl • Husten • Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden in Ruhe oder bei Aktivität • Halsschmerzen • Schmerzen im Körper oder Muskelschmerzen/Muskelkater • Müdigkeit • Kopfschmerzen • Schüttelfrost • Obstruktion oder Verstopfung der Nase • Nasenausfluss • Übelkeit oder Erbrechen • Diarrhoe • dokumentierte Körpertemperatur >38°C <p>6. Sauerstoffsättigung von $\geq 92\%$, die innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn vom Studienpersonal in Ruhe gemessen wurde. Bei Patient:innen, die aufgrund einer zugrundeliegenden Lungenerkrankung regelmäßig chronischen Zusatzsauerstoff erhalten, sollte die Sauerstoffsättigung mit der Standard-Sauerstoffzufuhr zu Hause gemessen werden.</p> <p>7. Einwilligung an keiner anderen klinischen Studie zur Behandlung von COVID-19 oder SARS-CoV-2 während des Studienzeitraums bis zum Erreichen des Krankenhausaufenthalts oder 28 Tage nach</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbeginn, je nachdem, was früher eintritt, teilzunehmen</p> <p>8. Zusätzliche Einschlusskriterien, die für das jeweilige Prüfpräparat relevant sind.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte oder aktueller Krankenhausaufenthalt wegen COVID-19. 2. Für die aktuelle SARS-CoV-2 Infektion alle positiven SARS-CoV-2 Molekular- (Nukleinsäure-) oder Antigentests aus einer beliebigen Atemwegsprobe, die >240 Stunden vor Studienbeginn entnommen wurde 3. Aktueller Bedarf an Krankenhausaufenthalt oder sofortiger medizinischer Versorgung nach klinischer Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin vor Ort 4. Einnahme verbotener Medikamente innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn 5. Erhalt von rekonvaleszentem COVID-19-Plasma oder einer anderen antikörperbasierten Anti-SARS-CoV-2 Behandlung oder Prophylaxe zu irgendeinem Zeitpunkt vor Studienbeginn. 6. Einnahme anderer verfügbarer Prüfpräparate zur Behandlung von SARS-CoV-2 zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Beginn der Studie. Dies gilt nicht für Medikamente, die für andere Zwecke zugelassen sind und für diese Zwecke eingenommen werden. 7. Bekannte Allergie/Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Prüfpräparats oder Placebos. 8. Jede Komorbidität, die innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn einen chirurgischen Eingriff erfordert oder innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn nach Ansicht des Prüfarztes/der Prüfarztin vor Ort als lebensbedrohlich eingestuft wird. 9. Zusätzliche Ausschlusskriterien, die für das jeweilige Prüfpräparat relevant sind.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 64 Zentren in USA (für Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab i. m.)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bamlanivimab (700 mg, intravenös, an Tag 0) – 24 Wochen Beobachtungsdauer 2. BRII-196 (1000 mg, intravenös, an Tag 0) gefolgt von BRII-198 (1000 mg, intravenös, an Tag 0) – 72 Wochen Beobachtungsdauer 3. Tixagevimab/Cilgavimab (300 mg, intravenös, an Tag 0) – 72 Wochen Beobachtungsdauer 4. Tixagevimab/Cilgavimab (600 mg, i. m., an Tag 0) – 72 Wochen Beobachtungsdauer 5. SNG001 (1,3 mL, Inhalation, einmal täglich für 14 Tage) – 72 Wochen Beobachtungsdauer 6. Camostat (200 mg, oral, alle 6 Stunden für 7 Tage) – 72 Wochen Beobachtungsdauer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. SAB-185 (3.840 Einheiten/kg, intravenös, an Tag 0) – 72 Wochen Beobachtungsdauer</p> <p>8. C135-LS (200 mg, subkutane Injektion, an Tag 0) und simultan C144-LS (200 mg, subkutane Injektion, an Tag 0) – 72 Wochen Beobachtungsdauer</p> <p>9. Placebo (Verabreichung analog zum jeweiligen Komparator)</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:in) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit: Schwere UE bis Tag 28 • Wirksamkeit: Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art bis Tag 28 <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit: Schwere UE bis Tag 168 • Dauer der COVID-19-assoziierten Symptome bis Tag 168 • Zeit bis zur Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand (vor COVID-19) bis Tag 28 • COVID-19-Schweregrad-Skala bis Tag 28 • Fortschreiten eines oder mehrerer COVID-19-assoziierten Symptome bis zu Tag 28 zu einem schlechteren Zustand als im Symptomtagebuch der Patient:innen bei Studienbeginn • Nachweis (nachweisbar vs. nicht nachweisbar), Menge und Veränderung der SARS-CoV-2 RNA aus Nasenabstrichen bis Tag 28 • Quantifizierung (< LLoQ versus \geq LLoQ) von SARS-CoV-2 RNA aus Nasenabstrichen bis Tag 28 • Gesamtmortalität bis Tag 28 • Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod jeglicher Art bis Tag 168 • Gesamtmortalität bis Tag 168
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Phase 2:</u></p> <p>Für jedes Prüfpräparat in Phase 2 wird eine Fallzahl von 220 Patient:innen vorgesehen, bestehend aus 110 Patient:innen, die das Prüfpräparat erhalten, und 110 Patient:innen, die dem Placebo-Arm zugeteilt werden.</p> <p>Unter der Annahme, dass 100 Patient:innen in jeder Gruppe zum geplanten Messzeitpunkt NP-Abstriche zur Verfügung haben, liegt eine Power von mindestens 82% vor, einen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>absoluten Anstieg von 20% für den Anteil an Patient:innen mit SARS-CoV-2 RNA < LLoQ in der Prüfpräparatgruppe gegenüber der Placebogruppe festzustellen; berechnet für den Vergleich zweier Anteile unter Verwendung einer Normalerteilung, ungepoolter Varianz und eine zweiseitigen α-Fehler von 5%.</p> <p>In Bezug auf die Symptombdauer hat die Studie unter der Annahme, dass 100 Patient:innen in jeder Gruppe Daten zur Verfügung stellen, eine Power von 81%, um eine relative Verringerung der medianen Symptombdauer um 33% nachzuweisen mit der Annahme, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Log-10-Dauern normalverteilt sind mit einer Standardabweichung von 0,425; • Wilcoxon-Rangsummentest mit zweiseitigen α-Fehler von 5%. <p><u>Phase 3:</u></p> <p>Die Fallzahl beträgt 842 Patient:innen, bestehend aus 421 Patient:innen, die den Wirkstoff erhalten, und 421 Patient:innen, die dem Placebo-Arm zugeteilt werden. Diese Stichprobengröße umfasst auch Patient:innen, die während der Phase-2 des Wirkstoffs eingeschlossen wurden. Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass eine relative Verringerung des Anteils der hospitalisierten/sterbenden Patient:innen zwischen den Behandlungsgruppen um 50% mit einem zweiseitigen α-Fehler von 5% nachgewiesen werden kann. Dies basiert auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der hospitalisierten/sterbenden Patient:innen in der Placebogruppe beträgt 15%; • Drei Interim-Analysen und eine finale Analyse in ungefähr gleichen Abständen mit einer Abbruchregel, die unter Verwendung des Ansatzes der Lan-DeMets-Funktion mit einer O'Brien- und Fleming-Grenze bestimmt wird, und einer Abbruchregel für Futility unter Verwendung einer Gamma(-2)-Typ-II-Funktion, die ebenfalls unter Verwendung der Lan-DeMets-Funktion implementiert wird; • Berücksichtigung, dass 5% der Patient:innen vor einem Krankenhausaufenthalt oder dem Tod aus der Studie ausscheiden oder Lost-to-follow-up sind.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>In Phase 2 der Studie werden etwa jeden Monat (oder nach einem vom DSMB empfohlenen Zeitplan) Interim-Analysen der Sicherheitsdaten durch das DSMB durchgeführt, wobei die erste Überprüfung etwa sechs Wochen nach Beginn des Einschlusses für einen Wirkstoff erfolgt.</p> <p>Die erste Interim-Analyse für Phase 3 wird durchgeführt, wenn bei 220 Patient:innen aus beiden Behandlungsgruppen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusammen 28 Tage für den primären Endpunkt beobachtet wurden, oder wenn etwa 24 Patient:innen aus beiden Behandlungsgruppen zusammen hospitalisiert wurden oder gestorben sind.</p> <p>Die zweite Interim-Analyse für Phase 3 wird durchgeführt, wenn bei 421 Patient:innen aus beiden Behandlungsgruppen zusammen 28 Tage für den primären Endpunkt beobachtet wurden, oder wenn etwa 48 Patient:innen aus beiden Behandlungsgruppen zusammen hospitalisiert wurden oder gestorben sind.</p> <p>Die dritte Interim-Analyse für Phase 3 wird durchgeführt, wenn bei 632 Patient:innen aus beiden Behandlungsgruppen zusammen 28 Tage für den primären Endpunkt beobachtet wurden, oder wenn etwa 72 Patient:innen aus beiden Behandlungsgruppen zusammen hospitalisiert wurden oder gestorben sind.</p>
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>Zu jedem Zeitpunkt, während die Rekrutierung läuft, werden die Patient:innen in zwei Schritten randomisiert, mit dem Ziel, eine annähernd gleiche Anzahl von gleichzeitig randomisierten Patient:innen für ein bestimmtes Prüfpräparat und für die dazugehörige Placebo-Gruppe zu erhalten.</p> <p>Patient:innen mit einem höheren Risiko für ein Fortschreiten einer schwerem COVID-19 werden auf Prüfpräparate randomisiert, die sich in Phase 3 befinden, und Teilnehmer mit einem geringeren Risiko für ein Fortschreiten zu einer schwerem COVID-19 werden auf Prüfpräparate randomisiert, die sich in Phase 2 befinden.</p> <p>Um zu ermöglichen, dass für jedes Prüfpräparat ein passendes Placebo zur Verblindung zur Verfügung steht, wird die Randomisierung in zwei Schritten durchgeführt. Zunächst werden die Patient:innen in einem Zentrum zu etwa gleichen Teilen in Gruppen randomisiert, die den Prüfpräparaten entsprechen, für die die Patient:innen in Frage kommen und die an diesem Zentrum untersucht werden.</p> <p>Nach der ersten Randomisierung werden die Patient:innen innerhalb der ihnen zugewiesenen Gruppe randomisiert und erhalten entweder das Prüfpräparat oder das entsprechende Placebo für dieses Prüfpräparat.</p> <p>Beide Randomisierungsschritte werden (mittels Blockrandomisierung) nach der Zeit ab Symptombeginn stratifiziert (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage).</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch IRT durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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 erste Randomisierung erfolgt für eine "Wirkstoffgruppe" und ist nicht verblindet, da es nicht praktikabel ist, die Art der Verabreichung eines Wirkstoffs zu verblinden. Die zweite Randomisierung findet innerhalb jeder Wirkstoffgruppe statt, und zwar für den Wirkstoff oder das zugehörige Placebo, und ist doppelblind. Zuteilung zur Studienmedikation wird durch 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	Das jeweilige Placebo zu den Prüfpräparaten wurde analog zum Prüfpräparat verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunkts (Phase 3):</u> Für die Sicherheit und Verträglichkeit wird Anteil der Patient:innen mit schweren UE über 28 Tage berechnet und der Behandlungsunterschied mittels binärer Regression geschätzt. Der kumulative Anteil der Patient:innen, die während der ersten 28 Tage der Studie hospitalisiert werden oder versterben, wird für jede Behandlungsgruppe mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Varianz zwischen den Behandlungsgruppen wird mit der Greenwood-Formel ermittelt und zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle und der zugehörige p-Wert berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für folgende Merkmale wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt geplant: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Männlich vs. weiblich) • Abstammung (Kaukasisch vs. Nicht-Kaukasisch) • Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch) • Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (Niedrig vs. Hoch) • Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) • Komorbidität (mindestens eine Komorbidität vs. keine Komorbidität)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit von Anfang der Symptome bis zur Verabreichung der entsprechenden Dosis (≤ 5 Tage vs. > 5 Tage) • Zentrum
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	Tixagevimab/Cilgavimab+SoC vs. Placebo+SoC (i. m.) a) 110 vs. 118 b) 106 vs. 117 c) 106 vs. 117
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten teilnehmenden Person: 17.02.2022 Letzte Visite der letzten teilnehmenden Person: Laufende Studie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

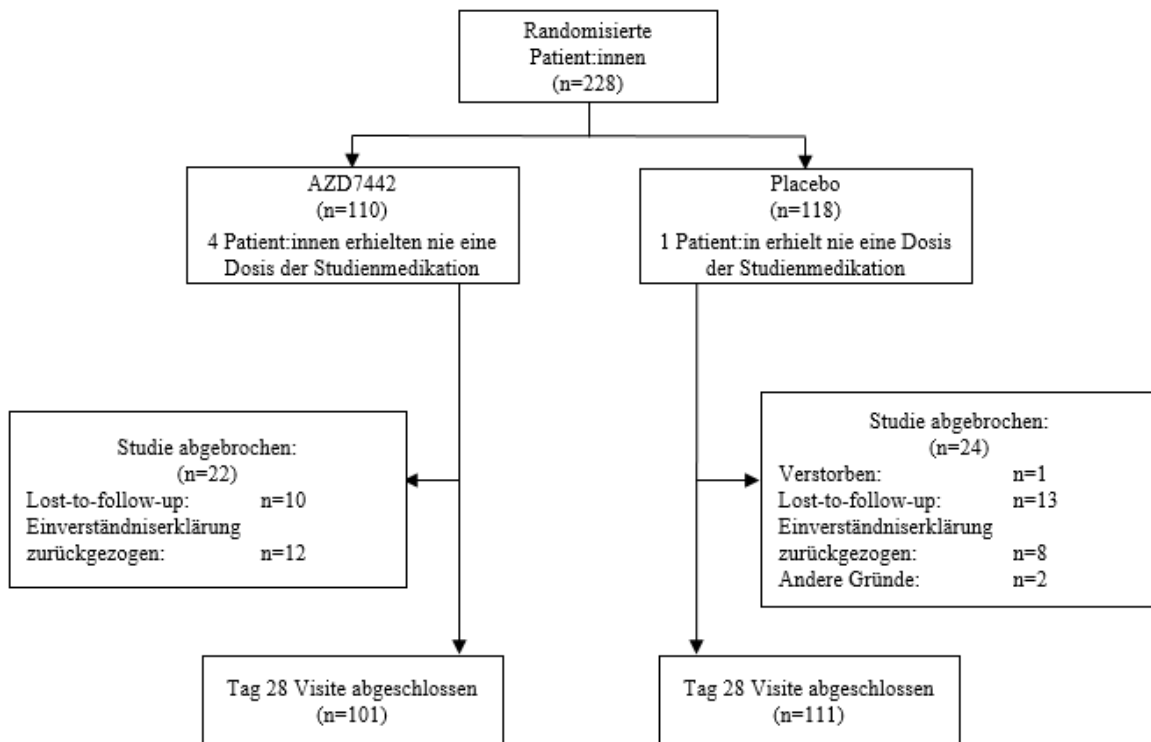


Abbildung 4-33: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie ACTIV-2

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 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien TACKLE und ACTIV-2

Studie: TACKLE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja

unklar

nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja

unklar

nein

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

2.

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

- ja
- unklar
- nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja
- unklar
- nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja
- unklar
- nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja
- unklar
- nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

- ja
- unklar
- nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

- ja
- nein

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

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

- niedrig
- hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie TACKLE ist eine doppelblinde, randomisierte Studie, die Randomisierung wurde mittels einem IRT adäquat durchgeführt. Die Gruppenzugehörigkeit erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 zentral und unabhängig. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet. In den Studienunterlagen konnten zudem keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: 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 TACKLE waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Endpunkt: Schwerer klinischer Krankheitsverlauf**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 TACKLE waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Endpunkt: Vollständige Genesung**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:

In der Studie wurde festgestellt, dass Patient:innen und Prüffärzt:innen das Datum der Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand möglicherweise als das Datum der Visite und nicht als das tatsächliche Datum der Rückkehr zum normalen Gesundheitszustand angegeben haben, was die Interpretation dieser Ergebnisse verfälschen kann.

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

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Neue häusliche Infektionen

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 TACKLE waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Endpunkt: Hospitalisierung

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 TACKLE waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

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 TACKLE waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Studie: ACTIV-2

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

neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ACTIV-2 ist eine doppelblinde, randomisierte Studie, die Randomisierung wurde mittels einem IRT adäquat durchgeführt. Die Gruppenzugehörigkeit erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 zentral und unabhängig. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet. In den Studienunterlagen konnten zudem keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja
- unklar
- nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja
- unklar
- nein

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

8. 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 ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Endpunkt: Schwerer klinischer Krankheitsverlauf

5. Verblindung der Endpunkterheber

- ja
- unklar

nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja

unklar

nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja

unklar

nein

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

8. 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 ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant

statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Endpunkt: Vollständige Genesung**5. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja
 unklar
 nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja
 unklar
 nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja
 unklar
 nein

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

8. 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 ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Endpunkt: Hospitalisierung**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 ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja

unklar

nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja

unklar

nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja
- unklar
- nein

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

8. 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 ACTIV-2 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist somit niedrig.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.