

Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19)

Addendum zum Projekt A25-28
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-84

Version: 1.0

Stand: 11.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2045

DOI: 10.60584/A25-84

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19) – Addendum zum Projekt A25-28

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.06.2025

Interne Projektnummer

A25-84

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-84>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19); Addendum zum Projekt A25-28 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-84>.

Schlagwörter

Sipavibart, COVID-19, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT05648110

Keywords

Sipavibart, COVID-19, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT05648110

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Charlotte Guddat
- Kirsten Janke
- Philip Kranz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Eingeschlossene Studien	2
2.2 Studiencharakteristika.....	3
2.3 Eingeschlossene Endpunkte	8
2.4 Verzerrungspotenzial.....	12
2.5 Ergebnisse	13
2.6 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	16
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	17
2.7.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	17
2.7.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	18
2.8 Zusammenfassung.....	19
3 Literatur	21
Anhang A Ergänzend dargestellte Ergebnisse der Studie SUPERNOVA	23
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. beobachtendes Abwarten	3
Tabelle 2: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo	4
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo	7
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo	9
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo	13
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo	14
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sipavibart vs. beobachtendes Abwarten	18
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sipavibart im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	19
Tabelle 9: Sipavibart – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität bis Tag 91, jegliche SARS-CoV-2-Variante, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo	23
Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo	24
Tabelle 12: Häufige UEs bis Tag 91 – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo	26
Tabelle 13: Häufige SUEs bis Tag 181 – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo.....	27
Tabelle 14: Häufige schwere UEs bis Tag 91 – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo.....	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Coronavirus Erkrankung 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse-Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SpO ₂	Sauerstoffsättigung im Blut
STIKO	Ständige Impfkommission
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.06.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-28 (Sipavibart – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2-4] vorgelegten Angaben und Auswertungen zur Studie SUPERNOVA unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5]:

- Vergleich Sipavibart mit Placebo
- Daten zum Impfstatus vor Studieneinschluss sowie Informationen zu bereits durchgemachten Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-Type-2(SARS-CoV-2)-Infektionen
- Ergebnisse nach Treatment-Policy-Strategie nach Dossiervorlage
- Sicherheitsdaten bis Tag 103 nach Studienbeginn analog zum Studienbericht
- schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sipavibart zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus Erkrankung 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, hat der G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In seinem Dossier [5] hat der pU für die Studie SUPERNOVA jedoch Auswertungen für eine Teilpopulation derjenigen Studienteilnehmenden mit einer Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe vorgelegt, die im Vergleichsarm entweder Tixagevimab/Cilgavimab oder Placebo erhalten haben.

Bei der Studie SUPERNOVA handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Sipavibart mit Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo. Zu Beginn der Studiendurchführung erfolgte die Behandlung der Studienteilnehmenden in der Kontrollgruppe gemäß Studienplanung zunächst mit Tixagevimab/Cilgavimab. Mit einem globalen Amendment des Studienprotokolls (Amendment 6 vom 14.06.2023) wurde die Studienplanung angepasst und in der Kontrollgruppe Placebo anstelle von Tixagevimab/Cilgavimab als Studienmedikation festgelegt. Dies führte dazu, dass Personen, die bis zum Protokoll-Amendment 6 in die Studie eingeschlossen wurden, im Vergleichsarm der Studie Tixagevimab/Cilgavimab als Studienmedikation erhalten haben und Personen, die nach diesem Amendment eingeschlossen wurden, Placebo. Wie in der Dossierbewertung A25-28 [1] begründet entspricht die Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab im Vergleichsarm der Studie SUPERNOVA nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Mit seiner Stellungnahme sowie im Nachgang der mündlichen Anhörung [2-4] hat der pU für die Studie SUPERNOVA Auswertungen zur Teilpopulation der Teilnehmenden mit Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe zum Vergleich von Sipavibart mit Placebo vorgelegt. Diese Daten werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
SUPERNOVA	ja	ja	nein	ja [6]	Ja [7-9]	Ja [10]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie SUPERNOVA herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind dabei Auswertungen für eine Teilpopulation derjenigen Studienteilnehmenden mit einer Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe relevant, die im Vergleichsarm Placebo erhalten haben. Abweichend davon zieht der pU für seine Bewertung Auswertungen für eine Teilpopulation heran, die im Vergleichsarm Studienteilnehmende umfasst, die entweder Tixagevimab/Cilgavimab oder Placebo erhalten haben.

2.2 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie SUPERNOVA findet sich in der Dossierbewertung A25-28 [1].

Relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung

Wie in der Dossierbewertung dargelegt ist das Vorgehen des pU zur Identifikation von Studienteilnehmenden mit einer Indikation zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe sachgerecht. In die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zum Vergleich von Sipavibart mit Placebo fließen gemäß pU Daten zu den Studienteilnehmenden mit einer Indikation zur COVID-19-Präexpositionsprophylaxe ein, die nach Umsetzung des Protokoll-Amendments 6 am jeweiligen Studienzentrum randomisiert wurden, d. h. frühestens nach dem 14.06.2023. Der zentrumsspezifische Zeitpunkt entspricht laut pU dabei dem letzten Tag am jeweiligen Studienzentrum, an dem die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab im Kontrollarm verabreicht wurde. Wurde die Wirkstoffkombination Tixagevimab/Cilgavimab an einem Zentrum nie eingesetzt, wird dieser Zeitpunkt gemäß pU auf den 14.06.2023 gesetzt. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Die aus den zuvor beschriebenen Kriterien resultierende Teilpopulation für den Vergleich von Sipavibart mit Placebo umfasst 221 Personen im Interventionsarm und 168 Personen im Kontrollarm.

Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 2: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sipavibart N ^a = 221	Placebo N ^a = 168
SUPERNOVA		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (13)	57 (12)
≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre, n (%)	0 (0) ^b	0 (0) ^b
≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre, n (%)	150 (68)	118 (70)
≥ 65 Jahre, n (%)	71 (32)	50 (30)
Geschlecht [w / m], %	61 / 39	51 / 49
Region, n (%)		
USA	165 (75)	119 (71)
Europa	42 (19)	44 (26)
Rest der Welt	14 (6)	5 (3)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	29,4 (7,3)	28,7 (7,4)
SARS-CoV-2-PCR Status, n (%)		
nicht festgestellt	195 (88)	156 (93)
kein verwertbares Ergebnis	2 (< 1)	0 (0)
fehlend	24 (11)	12 (7)
SARS-CoV-2-Infektion in der Vergangenheit ^c , n (%)		
ja	99 (45) ^b	75 (45) ^b
nein	122 (55) ^b	93 (55) ^b
SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung, n (%)		
ja	3 (1)	2 (1)
nein	218 (99)	166 (99)
COVID-19-Impfung innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung, n (%)		
ja	26 (12)	19 (11)
nein	195 (88)	149 (89)

Tabelle 2: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sipavibart N ^a = 221	Placebo N ^a = 168
letzte verabreichte COVID-19-Impfung ^d		
keine Impfung dokumentiert	118 (53)	89 (53)
1. Dosis	3 (1)	5 (3)
2. Dosis	13 (6)	12 (7)
3. Dosis	30 (14)	21 (13)
4. Dosis	20 (9)	15 (9)
5. Dosis	22 (10)	20 (12)
> 5. Dosis	15 (7)	6 (4)
Therapieabbruch, n (%)	— ^e	— ^e
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn ohne positives SARS-CoV-2-RT-PCR-Testergebnis, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. b. eigene Berechnung c. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um Informationen zu SARS-CoV-2-Infektionen in der Vergangenheit ohne Einschränkung auf einen Zeitraum vor Randomisierung bzw. Studieneinschluss handelt. d. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um Informationen zur letzten generell erhaltenen COVID-19-Impfdosis ohne Einschränkung auf einen Zeitraum vor Randomisierung bzw. Studienbeginn handelt. e. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe Abschnitt 2.3 k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RT-PCR: reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienteilnehmenden sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Zu Studienbeginn waren die Teilnehmenden im Interventionsarm im Mittel 58 Jahre alt, im Kontrollarm 57 Jahre, wobei pro Studienarm jeweils etwa 1 Drittel der Personen älter als 65 Jahre alt war. Keine Person war jünger als 18 Jahre. Im Interventionsarm waren mit 61 % etwas mehr Frauen vertreten als im Kontrollarm (51 %). Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmenden stammte aus den USA und Europa mit einem mittleren Body Mass Index von etwa 29.

In beiden Studienarmen hatten jeweils 45 % der Teilnehmenden in der Vergangenheit bereits eine SARS-CoV-2-Infektion. Innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung hatten nur 1 % der Studienteilnehmenden eine SARS-CoV-2-Infektion, eine Impfung gegen COVID-19 erhielten in diesem Zeitraum etwas mehr als 10 % der Studienteilnehmenden. Für etwa die Hälfte der Studienteilnehmenden ist eine Impfung nicht dokumentiert. Aus dieser Angabe ist nicht abzulesen, ob diese Personen ungeimpft waren oder die Informationen zum Impfstatus

nicht dokumentiert wurden. Für den Großteil der Personen mit dokumentierter Impfung entsprach die letzte erhaltene COVID-19-Impfung mindestens der 3. Impfdosis.

Die Angaben des pU zum Abbruch der Therapie umfassen nur unmittelbare Hypersensitivitätsreaktionen nach Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation, die dazu führen, dass die 2. Dosis der Studienmedikation nicht verabreicht wird. Diese Daten sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3). Angaben zum Anteil der Personen, die die Studie abgebrochen haben, liegen für den Placebovergleich nicht vor. In der Gesamtpopulation der Studie haben bis zum Datenschnitt 2 Personen im Interventionsarm und 1 Person im Kontrollarm (Tixagevimab/Cilgavimab bzw. Placebo) die Studie aufgrund von UEs abgebrochen.

Limitationen der Studie

Wie in der Dossierbewertung A25-28 beschrieben, wird auch für Personen mit einem relevanten Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen eine vollständige Immunisierung gegen COVID-19 empfohlen [1]. Da für die Hälfte der Studienteilnehmenden im Placebovergleich jedoch keine Dokumentation zu COVID-19-Impfungen vorliegt, kann nicht abgeschätzt werden, ob für die betrachtete Population insgesamt näherungsweise von einer vollständigen Immunisierung ausgegangen werden kann. Somit bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte uneingeschränkt auf eine vollständig immunisierte Personengruppe übertragbar sind. Da zudem unklar ist, wie hoch der Anteil an Personen mit einer vollständigen Immunisierung im deutschen Versorgungskontext ist, bleibt dieser Aspekt ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

An der Studie SUPERNOVA konnten gemäß Einschlusskriterien Jugendliche ab 12 Jahren sowie Erwachsene teilnehmen. Die relevante Teilpopulation umfasst jedoch keine Personen der Altersgruppe ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre. Somit können aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zu dieser Altersgruppe getroffen werden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 3 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SUPERNOVA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SUPERNOVA als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht insgesamt von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SUPERNOVA auf den deutschen Versorgungskontext aus. Dies begründet er insbesondere damit, dass die dargestellte Population mit einer Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe gemäß den Kriterien der deutschen COVID-19-Vorsorgeverordnung bzw. der deutschen Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 definiert wurde und somit den deutschen Versorgungskontext abbilde. Zusätzlich sei für die Studie SUPERNOVA die Rekrutierung der Teilnehmenden neben Deutschland in Ländern erfolgt, in denen von einem zu Deutschland weitestgehend vergleichbaren Versorgungskontext bezüglich der im Versorgungsalltag eingesetzten SARS-CoV-2-Impfstoffe und dem Ziel, durch Impfungen eine Grundimmunisierung zu erreichen, auszugehen sei. Weiterhin argumentiert der pU, dass zwar für die Hälfte der dargestellten Population Informationen zum Impfstatus fehlten, Daten zu einer vergleichbaren Population in Deutschland derzeit aber nicht vorlägen. Vorhandene Daten für eine allgemeine Risikopopulation für einen schweren COVID-19-Verlauf deuten laut pU auf eine eher geringe Impfquote gemessen an den aktuellen STIKO-Empfehlungen hin. Aus dem Studiendesign der Studie SUPERNOVA, den Standorten der Studienzentren sowie den Daten zu Teilnehmenden mit vorliegenden Angaben zum Impfstatus, ergeben sich laut pU keine Hinweise, die auf eine geringere Basisimmunität und weniger jährliche Auffrischungsimpfungen in der Teilpopulation im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext hinweisen würden. Ohnehin sei für Personen mit einer Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe eine starke Einschränkung der Impfantwort anzunehmen, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden könne. Weiterhin führt der pU aus, dass das mittlere Alter der Studienpopulation nur geringfügig unterhalb des aus einer Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherungen ermittelten Durchschnittsalters von Personen mit einem

unzureichenden Ansprechen auf aktive Immunisierung gegen COVID-19 in Deutschland liege. Schließlich ergeben sich laut pU für die Faktoren Alter, Geschlecht, Region, Abstammung und das Vorliegen bestimmter Risikofaktoren keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Textabschnitt zu Limitationen der Studie weiter oben.

2.3 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - bestätigte symptomatische COVID-19
 - schwere COVID-19
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) sowie in seiner Stellungnahme weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität ^a	Bestätigte symptomatische COVID-19	Schwere COVID-19 ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Schwere UEs ^{c, d}	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
SUPERNOVA	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	– ^f	nein ^g
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Eine schwere COVID-19 wurde definiert als eine Kombination aus einem Wert ≥ 5 auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 der WHO [11] und dem Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Ereignisse: Lungenentzündung (Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate) oder Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$ in Raumluft und / oder schwere Atemnot) c. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikation von COVID-19 eingestuft wurden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. e. Endpunkt nicht erhoben f. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext g. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; j: ja; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SpO_2: Sauerstoffsättigung im Blut; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation								

Anmerkungen zu Auswertungszeiträumen und Endpunkten

Relevanter Auswertungszeitraum

In der Studie SUPERNOVA war eine 2-malige Behandlung (Tag 1 und Tag 181) mit der Studienmedikation vorgesehen. Die Behandlung startete in beiden Studienarmen mit der Gabe einer 1. Dosis der jeweiligen Studienmedikation zur Präexpositionsprophylaxe an Tag 1. Im Studienverlauf war zu Tag 181 zusätzlich die Gabe einer 2. Dosis der jeweiligen Studienmedikation vorgesehen. Wie in der Dossierbewertung A25-28 beschrieben stellt der pU Auswertungen für Studienteilnehmende mit einer Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe dar. Die Kriterien für die Indikation zur Präexpositionsprophylaxe beziehen sich dabei auf Patientencharakteristika zu Studienbeginn. Der pU legt auch mit seiner Stellungnahme nicht dar, ob diese Kriterien auch zum Zeitpunkt der 2. Gabe der Studienmedikation (6 Monate nach Gabe der 1. Dosis) erfüllt sind. Somit bleibt weiterhin unklar, ob bei den in der Teilpopulation berücksichtigten Personen zum Zeitpunkt der 2. Dosis

weiterhin eine Indikation für eine COVID-19-Präexpositionsprophylaxe vorliegt. Folglich sind für die Nutzenbewertung nur Auswertungen relevant, in die ausschließlich Erhebungen bis unmittelbar vor Verabreichung der 2. Dosis (Tag 181) eingehen.

Morbidität

Für die Endpunkte zur Morbidität legt der pU Auswertungen bis Tag 91 sowie bis Tag 181 vor. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen bis Tag 181 herangezogen, da diese den längsten Beobachtungszeitraum vor potenzieller Gabe der 2. Dosis Sipavibart oder Placebo (siehe oben) abbilden. Auswertungen bis Tag 91 werden ergänzend im Anhang A dargestellt.

Weiterhin legt der pU für die Endpunkte zur Morbidität Auswertungen zu SARS-CoV-2-Infektionen mit jeglicher Virusvariante sowie zu Infektionen ohne F456L-Mutation vor. Diejenigen zu jeglichen Virusvarianten werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen zu Infektionen ohne F456L-Mutation werden ergänzend im Anhang A in Tabelle 11 dargestellt. Auswertungen zu Infektionen mit F456L-Mutation legt der pU nicht vor.

Bestätigte symptomatische COVID-19

Eine bestätigte symptomatische COVID-19 wird in der Studie SUPERNOVA definiert als das Vorliegen eines positiven SARS-CoV-2-reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion(RT-PCR)-Tests bei denjenigen Teilnehmenden, die zu Studienbeginn einen negativen SARS-CoV-2-RT-PCR-Test aufwiesen, bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik. Diese wurde operationalisiert in Anlehnung an die COVID-19-Falldefinition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [12] und umfasste folgende klinische Kriterien:

- zwei der folgenden Kriterien: akutes Auftreten von Fieber, Husten, positiver COVID-19-Test (Antigen-Schnelltest oder RT-PCR)

oder

- akutes Auftreten von 3 oder mehr der folgenden Kriterien: Fieber, Husten, allgemeine Schwäche / Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Halsschmerzen, Schnupfen, Dyspnoe, Übelkeit / Durchfall / Anorexie, Bindehautentzündung, positiver COVID-19-Test, Symptom, das nach prüfärztlicher Beurteilung mit COVID-19 in Verbindung steht.

Um die Inzidenz der COVID-19 zu ermitteln wurden die Studienteilnehmenden im 1. Jahr wöchentlich von den Zentren kontaktiert, danach monatlich.

Die Definition der bestätigten symptomatischen COVID-19 ist adäquat und der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Schwere COVID-19

Eine schwere COVID-19 war in der Studie SUPERNOVA definiert als eine Kombination aus einem Wert ≥ 5 auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 der WHO [11] und dem Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Ereignisse: Lungenentzündung (Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate) oder Hypoxämie (Sauerstoffsättigung im Blut $[\text{SpO}_2] < 90\%$ in Raumluft und / oder schwere Atemnot).

Diese Ereignisse sind geeignet, einen schweren Verlauf von COVID-19 adäquat abzubilden, da sie einer schweren Symptomatik entsprechen. Ein WHO-Score von 5 oder höher bedeutet zudem, dass die Betroffenen hospitalisiert sind und eine Gabe von Sauerstoff benötigen. Daher wird der Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Gesamtraten sowohl inklusive als auch exklusive der Ereignisse vor, die er als Folgekomplikationen von COVID-19 einschätzt. In seine Auflistung dieser Ereignisse (siehe Anhang 4 G des Dossiers [5]) gehen zahlreiche Ereignisse ein, welche grundsätzlich die Symptomatik einer COVID-19 abbilden. Eine Unterscheidung von COVID-19 bedingter Symptomatik und unerwünschten Ereignissen ist jedoch nur schwierig möglich. So schließt der pU beispielsweise Kopfschmerzen in seiner Auswertung als COVID-19 bedingte Symptomatik aus, Kopfschmerzen können allerdings auch unabhängig von einer COVID-19-Infektion auftreten. Da die Gesamtraten inklusive und exklusive der als Folgekomplikationen eingeschätzten Ereignisse vergleichbar sind und hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass weder Vor- noch Nachteile in diesen Endpunkten übersehen werden (siehe Tabelle 6), bleibt dies ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung. Für das vorliegende Addendum werden die Gesamtraten exklusive der potenziell COVID-19-bezogenen Ereignisse herangezogen.

Neben Auswertungen für SUEs und schwere UEs legt der pU Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs vor. Gemäß Studienprotokoll wurden unter Abbruch der Studienmedikation unmittelbare Hypersensitivitätsreaktionen nach Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation erfasst, die dazu führen, dass die 2. Dosis der Studienmedikation nicht verabreicht wird. Diese Definition ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, den Endpunkt Abbruch wegen UEs abzubilden, da sie nicht alle UEs umfasst, die bis zur Gabe der 2. Dosis der Studienmedikation zum Abbruch der Therapie führen können. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die Nutzenbewertung somit keine geeigneten Daten vor.

SUEs

In der Studie SUPERNOVA wurden SUEs über den gesamten Studienzeitraum beobachtet. Auswertungen waren geplant bis Tag 91 sowie über den gesamten Studienzeitraum. In seiner Stellungnahme legt der pU Auswertungen zum Endpunkt SUEs bis Tag 91, Tag 181 und über

den gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt am 29.03.2024 (einschließlich Erhebungen nach Verabreichung der 2. Dosis der Studienmedikation) vor. Für das vorliegende Addendum werden Auswertungen bis Tag 181 herangezogen, da allein Auswertungen relevant sind, in die ausschließlich Erhebungen vor Verabreichung der 2. Dosis der Studienmedikation eingehen (siehe oben).

Schwere UEs

In der Studie SUPERNOVA waren schwere UEs operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . Die Erhebung der UEs und der schweren UEs erfolgte in der Studie SUPERNOVA für 90 Tage nach Gabe der Studienmedikation vollständig. Im anschließenden Zeitraum zwischen Tag 91 und der Gabe der 2. Dosis der Studienmedikation an Tag 181 wurden nur diejenigen UEs erhoben, die gemäß prüfärztlicher Einschätzung in Verbindung mit COVID-19 oder der Studienmedikation standen. Der pU legt für den Placebovergleich für den Endpunkt schwere UEs Auswertungen bis Tag 91, Tag 181 sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt am 29.03.2024 (einschließlich Erhebungen nach Verabreichung der 2. Dosis der Studienmedikation) vor. Die selektive Erhebung der UEs zwischen Tag 91 und der Gabe der 2. Dosis der Studienmedikation sowie Auswertungen, die Ereignisse ab Gabe der 2. Dosis der Studienmedikation umfassen, sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher werden im vorliegenden Addendum für den Endpunkt schwere UEs Auswertung bis Tag 91 herangezogen.

2.4 Verzerrungspotenzial

Tabelle 5 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität ^a	Bestätigte symptomatische COVID-19	Schwere COVID-19 ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Schwere UEs ^{c,d}	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
SUPERNOVA	N	N	N	N	– ^e	N	N	– ^f	– ^g

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. Eine schwere COVID-19 wurde definiert als eine Kombination aus einem Wert ≥ 5 auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 der WHO [11] und dem Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Ereignisse: Lungenentzündung (Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate), Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$ in Raumluft und / oder schwere Atemnot)
c. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikation von COVID-19 eingestuft wurden; zur Begründung siehe Fließtext in Abschnitt 2.3
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
e. Endpunkt nicht erhoben
f. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe Abschnitt 2.3
g. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SpO_2 : Sauerstoffsättigung im Blut; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten, für die geeignete Daten vorliegen, als niedrig eingestuft.

2.5 Ergebnisse

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Sipavibart mit Placebo zur Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, zusammen. Die Daten aus der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Sipavibart		Placebo		Sipavibart vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt Zeitpunkt					
SUPERNOVA					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b bis Tag 181	221	1 (0,5)	168	1 (0,6)	0,76 [0,05; 12,07]; 0,912
Morbidität					
bestätigte symptomatische COVID-19 (jegliche SARS-CoV-2-Variante)					
bis Tag 181	221	21 (9,5)	168	22 (13,1)	0,68 [0,37; 1,25]; 0,216
schwere COVID-19 ^c (jegliche SARS-CoV-2-Variante)					
bis Tag 181	221	0 (0)	168	0 (0)	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen ^d					
UEs bis Tag 91 ^e (ergänzend dargestellt)	221	133 (60,2)	168	94 (56,0)	–
SUEs ^f bis Tag 181 ^g	221	25 (11,3)	168	17 (10,1)	1,12 [0,62; 2,00]; 0,725
schwere UEs ^{h, i} bis Tag 91 ^e	221	20 (9,0)	168	11 (6,5)	1,38 [0,68; 2,81]; 0,377
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten ^j		

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Sipavibart		Placebo		Sipavibart vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt Zeitpunkt					
a. Endpunkte zur Morbidität, RR, KI und p-Wert: Poisson Modell mit robuster Varianz, mit den Stratifizierungsfaktoren COVID-19-Impfung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein), Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein) und SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein) als Kovariaten sowie der logarithmierten Nachbeobachtungszeit als Offset; Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen: Schätzung erfolgt unstratifiziert, KI-Berechnung asymptotisch, p-Wert aus eigener Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [13]]) b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. Eine schwere COVID-19 wurde definiert als eine Kombination aus einem Wert ≥ 5 auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 der WHO und dem Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Ereignisse: Lungenentzündung (Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate), Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$ in Raumluft und / oder schwere Atemnot). d. exklusive der Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikationen von COVID-19 eingestuft wurden e. Laut pU wurden Ereignisse berücksichtigt, die innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 90 Tagen nach Gabe der Studienmedikation zuzüglich eines Toleranzfensters von 13 Tagen aufgetreten sind. f. SUEs inklusive der Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikationen von COVID-19 eingestuft wurden, n (%) Sipavibart vs. Placebo: 25 (11,3 %) vs. 21 (12,5 %), RR [95%-KI]; p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [13]]): 0,90 [0,53; 1,56]; 0,730 g. bzw. bis Tag 188, wenn keine 2. Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 i. schwere UEs inklusive der Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikationen von COVID-19 eingestuft wurden, n (%) Sipavibart vs. Placebo: 20 (9,0 %) vs. 14 (8,3 %), RR [95%-KI]; p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [13]]): 1,09 [0,57; 2,09]; 0,844 j. zur Begründung siehe Abschnitt 2.3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SpO_2: Sauerstoffsättigung im Blut; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sipavibart im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Bestätigte symptomatische COVID-19 (jegliche SARS-CoV-2-Variante) und schwere COVID-19 (jegliche SARS-CoV-2-Variante)

Für die Endpunkte bestätigte symptomatische COVID-19 (jegliche SARS-CoV-2-Variante) und schwere COVID-19 (jegliche SARS-CoV-2-Variante) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sipavibart im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SUPERNOVA nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs (bis Tag 181) und schwere UEs (bis Tag 91) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sipavibart im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sipavibart im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.6 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert

$< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.5 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sipavibart vs. beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt	Sipavibart vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,5 % vs. 0,6 % RR: 0,76 [0,05; 12,07]; p = 0,912	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
bestätigte symptomatische COVID-19 (jegliche SARS-CoV-2-Variante)	9,5 % vs. 13,1 % RR: 0,68 [0,37; 1,25]; p = 0,216	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere COVID-19 (jegliche SARS-CoV-2-Variante)	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	11,3 % vs. 10,1 % RR: 1,12 [0,62; 2,00]; p = 0,725	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs	9,0 % vs. 6,5 % RR: 1,38 [0,68; 2,81]; p = 0,377	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.7.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sipavibart im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Abbruch wegen UEs liegen keine Daten vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für die Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, weder positive noch negative Effekte für Sipavibart im Vergleich zu Placebo. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie geeignete Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen nicht vor.

Für Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, liegen keine Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für die Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind, keinen Zusatznutzen von Sipavibart gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten.

2.8 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Sipavibart aus der Dossierbewertung A25-28 [1] nicht.

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Sipavibart unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-28 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: Sipavibart – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Präexpositionsprophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind ^{b, c, d, e, f}	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte Sipavibart gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten angewendet werden. c. Gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung § 2 besteht ein Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 zulasten der GKV nur für Versicherte, wenn bei ihnen aus medizinischen Gründen kein oder kein ausreichender Immunschutz gegen eine Erkrankung an COVID-19 durch eine Schutzimpfung erzielt werden kann oder bei ihnen Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufgrund einer Kontraindikation nicht durchgeführt werden können und sie einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an COVID-19 ausgesetzt sind. Medizinische Gründe können insbesondere angeborene oder erworbene Immundefekte, Grunderkrankungen oder eine maßgebliche Beeinträchtigung der Immunantwort aufgrund einer immunsuppressiven Therapie sein. d. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer die allgemein anerkannten Hygieneregeln (z. B. Abstand einhalten, allgemeine Hygiene-Maßnahmen beachten) zur Reduktion des Infektionsrisikos in allen Studienarmen berücksichtigen. e. Es wird empfohlen bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen. f. Sobald eine symptomatische Erkrankung vorliegt, ist eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse angezeigt. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-28>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2002: Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1182/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Patienten, die nach Protokollversion 7.0 eingeschlossen wurden (Placebovergleich). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1182/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. AstraZeneca. Anlage zur Stellungnahme (Nachreichung nach mündlicher Anhörung) zum IQWiG-Bericht Nr. 2002: Sipavibart (Präexpositionsprophylaxe von COVID-19); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1182/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. AstraZeneca. Sipavibart (KAVIGALE); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 20.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1182/#dossier>.
6. AstraZeneca. A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment; study SUPERNOVA; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
7. AstraZeneca. A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment [online]. [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002378-95.

8. AstraZeneca. A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512554-15-00>.
9. AstraZeneca. Study Understanding Pre-Exposure pRophylaxis of NOVeI Antibodies (SUPERNOVA) Sub-study: Study Understanding Pre-Exposure pRophylaxis of NOVeI Antibodies (SUPERNOVA) Sub-study (SUPERNOVA) [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05648110>.
10. Haidar G, Thomas S, Loubet P et al. Efficacy and safety of sipavibart for prevention of COVID-19 in individuals who are immunocompromised (SUPERNOVA): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2025. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00804-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00804-1).
11. W. H. O. Working Group on the Clinical Characterisation Management of Covid-infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis 2020; 20(8): e192-e197. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30483-7).
12. Organization WH. WHO COVID-19: Case Definitions (Stand: 22. Juli 2022) [online]. 2022 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360579/WHO-2019-nCoV-Surveillance-Case-Definition-2022.1-eng.pdf?sequence=1>.
13. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Ergänzend dargestellte Ergebnisse der Studie SUPERNOVA

Ergebnisse zur Morbidität – jegliche SARS-CoV-2-Variante bis Tag 91

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität bis Tag 91, jegliche SARS-CoV-2-Variante, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo

Studie	Sipavibart		Placebo		Sipavibart vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie					RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt					
Zeitpunkt					
SUPERNOVA					
Morbidität					
bestätigte symptomatische COVID-19 (jegliche SARS-CoV-2-Variante)					
bis Tag 91	221	14 (6,3)	168	19 (11,3)	0,55 [0,27; 1,09]; 0,087
schwere COVID-19 ^b (jegliche SARS-CoV-2-Variante)					
bis Tag 91	221	0 (0)	168	0 (0)	–
a. RR, KI und p-Wert: Poisson Modell mit robuster Varianz, mit den Stratifizierungsfaktoren COVID-19-Impfung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein), Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein) und SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein) als Kovariaten sowie der logarithmierten Nachbeobachtungszeit als Offset b. Eine schwere COVID-19 wurde definiert als eine Kombination aus einem Wert ≥ 5 auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 der WHO und dem Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Ereignisse: Lungenentzündung (Fieber ≥ 38 °C, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate), Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90$ % in Raumluft und / oder schwere Atemnot) COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SpO_2: Sauerstoffsättigung im Blut; WHO: Weltgesundheitsorganisation					

Ergebnisse zur Morbidität – SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo

Studie	Sipavibart		Placebo		Sipavibart vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie					RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt					
Zeitpunkt					
SUPERNOVA					
Morbidität					
bestätigte symptomatische COVID-19 (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)					
bis Tag 91	221	4 (1,8)	168	8 (4,8)	0,37 [0,11; 1,24]; 0,107
bis Tag 181	221	10 (4,5)	168	10 (6,0)	0,73 [0,30; 1,75]; 0,481
schwere COVID-19 ^b (SARS-CoV-2-Varianten ohne F456L-Mutation)					
bis Tag 91	221	0 (0)	168	0 (0)	–
bis Tag 181	221	0 (0)	168	0 (0)	–
a. RR, KI und p-Wert: Poisson Modell mit robuster Varianz, mit den Stratifizierungsfaktoren COVID-19-Impfung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein), Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein) und SARS-CoV-2-Infektion innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein) als Kovariaten sowie der logarithmierten Nachbeobachtungszeit als Offset b. Eine schwere COVID-19 wurde definiert als eine Kombination aus einem Wert ≥ 5 auf der klinischen Progressionsskala für COVID-19 der WHO und dem Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Ereignisse: Lungenentzündung (Fieber ≥ 38 °C, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate), Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90$ % in Raumluft und / oder schwere Atemnot) COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SpO_2: Sauerstoffsättigung im Blut; WHO: Weltgesundheitsorganisation					

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 12: Häufige UEs^{a, b} bis Tag 91^c – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sipavibart N = 221	Placebo N = 168
SUPERNOVA		
Gesamtrate UEs^b	144 (65,2)	100 (59,5)
Blood and lymphatic system disorders	12 (5,4)	1 (0,6)
Gastrointestinal disorders	24 (10,9)	17 (10,1)
Diarrhoea	11 (5,0)	9 (5,4)
General disorders and administration site conditions	36 (16,3)	31 (18,5)
Fatigue	11 (5,0)	11 (6,5)
Infections and infestations	76 (34,4)	50 (29,8)
COVID-19	14 (6,3)	22 (13,1)
Upper respiratory tract infection	16 (7,2)	7 (4,2)
Urinary tract infection	14 (6,3)	3 (1,8)
Injury, poisoning and procedural complications	15 (6,8)	8 (4,8)
Metabolism and nutrition disorders	14 (6,3)	8 (4,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (7,7)	19 (11,3)
Myalgia	6 (2,7)	10 (6,0)
Nervous system disorders	18 (8,1)	21 (12,5)
Headache	9 (4,1)	13 (7,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	40 (18,1)	27 (16,1)
Cough	13 (5,9)	14 (8,3)
Nasal congestion	11 (5,0)	7 (4,2)
Oropharyngeal pain	13 (5,9)	7 (4,2)
Vascular disorders	10 (4,5)	6 (3,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. inklusive der Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikationen von COVID-19 eingestuft werden c. Laut pU wurden Ereignisse berücksichtigt, die innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 90 Tagen nach Gabe der Studienmedikation zuzüglich eines Toleranzfensters von 13 Tagen aufgetreten sind. d. keine Angabe zur verwendeten MedDRA-Version; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 13: Häufige SUEs^{a, b} bis Tag 181^c – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sipavibart N = 221	Placebo N = 168
SUPERNOVA		
Gesamtrate SUEs^{b, e}	25 (11,3)	21 (12,5)
Infections and infestations	10 (4,5)	10 (6,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. inklusive der Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikationen von COVID-19 eingestuft werden c. bzw. bis Tag 188, wenn keine 2. Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde d. keine Angabe zur verwendeten MedDRA-Version; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme übernommen e. Für SUEs erfüllten keine PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Häufige schwere UEs^{a, b} bis Tag 91^c – RCT, direkter Vergleich: Sipavibart vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sipavibart N = 221	Placebo N = 168
SUPERNOVA		
Gesamtrate schwere UEs^{d, e}	20 (9,0)	14 (8,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. Laut pU wurden Ereignisse berücksichtigt, die innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 90 Tagen nach Gabe der Studienmedikation zuzüglich eines Toleranzfensters von 13 Tagen für die Visite zu Tag 91 aufgetreten sind. d. inklusive der Ereignisse, die vom pU als Folgekomplikationen von COVID-19 eingestuft werden e. Für schwere UEs bis Tag 91 erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		